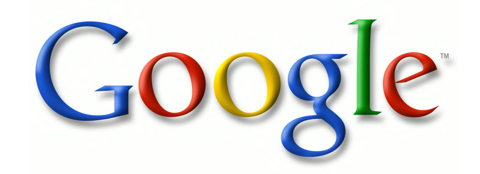




Zeitschrift für allgemeine Physiologie


BIBLIOTHECA · BOSTONIENSIS · MEDICINAE
SERVAT · ET · DOCET
FVNDATA
MDCCCLXXV
EX DONO

Zeitschrift
für
Allgemeine Physiologie

Herausgegeben von

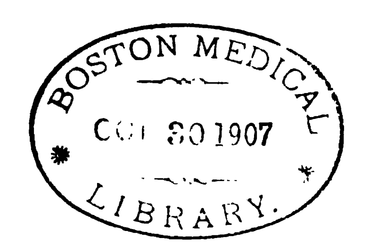
Max Verworn
Professor der Physiologie und Direktor des physiologischen Instituts
an der Universität Göttingen

Sechster Band.

Mit 24 Tafeln und 51 Abbildungen im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1907



Inhalt.

A. Originalarbeiten.

B. Sammelreferate.

C. Referate.



Bitte des Herausgebers.

Die Zeitschrift für allgemeine Physiologie beginnt mit den folgenden Arbeiten ihren 6. Band. Der Herausgeber hat bei der bisherigen Entwickelung der Zeitschrift eine Reihe von Erfahrungen gemacht, die ihn veranlassen, im Interesse der Leser sowohl wie der Mitarbeiter die folgende Bitte an die letzteren zu richten:

1) Vor allem die Beiträge so knapp und kurz wie möglich abzufassen und am Schluß in wenigen Sätzen eine Zusammenfassung der Hauptergebnisse anzufügen. Bei der enormen Massenproduktion von wissenschaftlicher Literatur bleibt dem Forscher, wenn er Zeit für eigene Arbeiten behalten will, vielfach nichts anderes übrig, als zur Selbsthilfe zu greifen und die allzu umfangreichen Arbeiten nur flüchtig oder gar nicht zu lesen. Es liegt daher im Interesse des Autors selbst, wenn er seiner Arbeit Beachtung verschaffen will, jede überflüssige Ausdehnung sorgsam zu vermeiden. Man kann das Hauptergebnis auch langwieriger Experimentalarbeiten fast stets auf 1—2 Druckbogen zusammenfassen. Für besonders umfangreiche Arbeiten empfiehlt sich die Form eines selbständigen Buches.

2) Die Darstellung in einer klar verständlichen Sprache zu halten. Da die Arbeiten in deutscher, englischer, französischer und italienischer Sprache publiziert werden können, so muß der Herausgeber diejenigen Mitarbeiter, welche in einer ihnen nicht völlig geläufigen Sprache publizieren, bitten, ihre Manuskripte vor der Einsendung erst in einer klaren und einwandsfreien Ausdrucksweise redigieren zu lassen. Der Herausgeber kann unmöglich wie bisher diese Arbeit noch weiterhin selbst übernehmen.

3) Die Literaturhinweise in Form von Fußnoten an Ort und Stelle zu geben, und zwar mit genauer Angabe des Autors, des Titels, der Publikationsstelle und der Jahreszahl. Diese kleine Mühe erleichtert dem Leser wesentlich die Benutzung der Publikation für eigene Arbeiten. Wer Wert auf zusammenfassende Literaturübersichten legt, dem bleibt es unbenommen, außerdem noch eine solche am Schluß der Arbeit zu bringen.

Um freundliche Berücksichtigung dieser Wünsche bittet

ergebenst

der Herausgeber.

Ueber die Zuckung der glatten Muskeln.

Von Prof. N. Mislawsky in Kasan.
(Unter Mitwirkung Dr. G. Becks.)

Mit 3 Tafeln[1]).

(Der Redaktion zugegangen am 15. September 1905.)

Die Frage über die Form der Einzelzuckung der glatten Muskeln, über ihre Kurve, kann bis jetzt nicht als endgültig festgestellt betrachtet werden. Die von Grützner in den Ergebnissen der Physiologie 1904 angeführten Typen können kaum als beweisend angesehen werden. Und tatsächlich, warum muß durchaus die Winklersche Kurve, die er bei Schließung eines schwachen konstanten Stromes während der Dauer von ungefähr 20 Sekunden erhalten hat, als typisch angesehen werden? Erstens sagt Grützner selbst, daß der Strom als Reiz wirkt, nicht nur bei der Schließung oder Oeffnung, sondern auch während seiner Dauer. Zweitens haben S. Garten und A. Samoilow am quergestreiften Muskel gezeigt, daß wie die Schließung, so auch die Oeffnung des Stromes bei der Reizung durch den Nerv nicht eine, sondern mehrere negative Schwankungen in der latenten Periode gibt, folglich ist der Prozeß der Reizung nicht kontinuierlich, sondern diskontinuierlich. Drittens stellt die von

1) Alle Kurven haben wir von Ringen, die aus der Mitte des Magens näher zum Pylorus herausgeschnitten waren, erhalten. In allen Versuchen wurde der Kroneckersche Induktionsapparat mit dem Eisenkern gebraucht; den Strom lieferte uns eine Accumulatorzelle = 2 Volt; Signal Deprez befand sich in primärer Kette. Die Stromstärke wird überall in Kroneckerschen Einheiten angegeben.

Wurde der Kettenstrom angewandt, so gebrauchten wir zuerst in der Nebenschließung einen Rheostaten, in dem der ganze Widerstand 110 Ω glich, später einen Rheostaten mit einem Widerstand von 1000 Ω.

Alle Kurven sind naturgroß wiedergegeben, nur Fig. 3, 4 und 5 sind um die Hälfte reduziert.

Grützner angeführte Form der Kurven mit gleichschenkliger Kreszente und Dekreszente bei Einwirkung schwacher Ströme eher einen vereinzelten Fall dar, sie ändert sich bei der Verstärkung des Stromes. Oft wird die angeführte Form der Kurve mit gleichschenkliger Kreszente und Dekreszente sogar bei Einwirkung schwacher Ströme nicht beobachtet.

Da ich den Wunsch, die Form der Einzelzuckung der glatten Muskeln kennen zu lernen, hegte, richtete ich, während ich mich gegenwärtig mit dem Studium der allgemeinen Physiologie der glatten Muskulatur beschäftige, speziell, zusammen mit meinem Schüler, Dr. Beck, meine Aufmerksamkeit auf diese Frage. Zuerst jedoch muß festgestellt werden, was wir als Einzelzuckung der glatten Muskeln ansehen müssen. Die Lösung dieser Frage ist durchaus keine leichte und von allen Objekten, die in dieser Richtung untersucht worden sind, können vielleicht der Retractor penis und auch der nur an seinem penalen Ende, der Sipunculus, der Oesophagus der Aplisien[1]) und der entnervte Regenwurm (Straub) zur genaueren Antwort auf diese Frage dienen. Der Grund dieser Schwierigkeit liegt darin, daß die meisten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, sogar kein reines Nervenmuskelpräparat, analog dem klassischen Froschschenkel hatten, denn wie der Magenring, so sind auch der Adductor anodontae[2]), der Oesophagus, der Ureter und die Harnblase, die hauptsächlich zu diesen Untersuchungen dienten, ganze Organe und enthalten Nervenzentren.

Dieses schließt übrigens nicht die Möglichkeit aus, auch von diesen Objekten, wenn es möglich wäre die Einwirkung der Nervenelemente oder wenigstens der Nervenzellen oder der motorischen Nervenendigungen auszuschließen, eine reine Muskelkurve zu erhalten. P. Schultz glaubt ein solches Mittel im Atropin, mit dem er in einer Konzentration von 1—5 Proz. sein Untersuchungsobjekt, d. h. den Magenring, bepinselt, gefunden zu haben. P. Schultz bebehauptet, daß das Atropin auf den Muskel selbst nicht wirkt und daß es die motorischen Nervenendigungen lähmt; als Grund dieser Schlußfolgerung dient erstens die Erschlaffung des Muskels infolge Vernichtung des Nerventonus und zweitens die Vernichtung der spontanen Bewegungen, die nach der Meinung von Schultz einen rein

1) Der Sipunculus und Aplisia stehen uns nicht zur Verfügung, daher kann ich nichts auf Grund eigener Erfahrung von diesen Objekten sagen.

2) In letzter Zeit hat Bethe die Anwesenheit von Nervenzellen im Muskel selbst bewiesen.

reflektorischen Charakter tragen. Den Schluß jedoch, daß die spontanen Bewegungen reflektorischen Charakters sind, zieht SCHULTZ aus der Wirkung desselben Atropins. Auf Grund der von uns vorgenommenen Experimente konnte ich mich nicht von der vollen Richtigkeit der von SCHULTZ ausgesprochenen Meinung überzeugen. Wir, wie auch andere Autoren (GRÜTZNER etc.), beobachteten nach der Atropinisation spontane Kontraktionen am Magenring, und nicht selten rief die Atropinisation dieselben dann hervor, wenn sie vordem nicht existierten. Als Beweis können angeführte Kurven (Fig. 1, 2) dienen. Ich will es nicht leugnen, daß einigemal der entgegengesetzte Effekt beobachtet wurde, d. h. die Bewegungen verschwanden. In diesen Versuchen dagegen beobachteten wir ein außerordentlich starkes Sinken der Erregbarkeit des Ringes, eine starke Veränderung der Form der Kontraktionskurve und sogar manchmal ein vollständiges Verschwinden der Erregbarkeit. Unsere Beobachtungen am Magenring stimmen vollständig mit dem, was MAGNUS [1]) an den überlebenden Darmschlingen der Säugetiere beschrieben hat, überein. Augenscheinlich wirkt das Atropin in großen Dosen, entgegengesetzt der von SCHULTZ ausgesprochenen Meinung, auch auf den Muskel selbst und sogar in kleineren Dosen, als man auf Grund seiner Behauptung denken könnte.

Was uns anbelangt, so gebrauchten wir nie eine Lösung, die stärker als 5 Proz. in RINGER'scher Lösung gewesen wäre. Die Ringe vergifteten wir, indem wir sie auf eine bestimmte Zeit in die Lösung eintauchten, darauf entfernten wir den Ueberfluß des Giftes durch Abwaschen in RINGER'scher Lösung. Die oben angeführten Erscheinungen wurden beobachtet, wenn der Ring 2—3 Minuten in der Lösung gelegen hatte. Endlich erscheint das negative Resultat, was auch SCHULTZ bestätigt, bei der Vergiftung mit Atropin durch das Blut paradox. DE ZILWA, der im Laboratorium STARLINGS gearbeitet hat, betont, daß die Vergiftung mit Atropin durch das Blut die motorischen Nervenendigungen des Retractor penis nicht paralysiert.

In meinen Experimenten, die ich zusammen mit Dr. GLÜCKMANN machte, vergifteten wir einen Hund mit 6,5 mg. Atropin und wie die angeführte Kurve (Fig. 3) zeigt, gibt die Reizung des Nervus pudendus eine ausgezeichnete Kontraktion des Retractors. Es muß bemerkt werden, daß, wie vor, so auch nach der Reizung des Nervus

1) PFLÜGERS Archiv für die gesamte Physiologie; Bd. 108, Heft 1 u. 2.

pudendus die Pupillen des Tieres ad maximum erweitert waren und die Vagi schon nach 1,5 mg. Atropin, das ins Blut eingeführt war, vollständig paralysiert waren. Unsere Versuche können daher nicht die Meinung bestätigen, daß das Atropin den Nervenapparat in den glatten Muskeln ausschließt, wenigstens nicht in Dosen, die den Muskel selbst nicht schädigen.

Die motorischen Nervenendigungen des Nervus pudendus im Retractor penis werden weder durch das ins Blut des Tieres eingeführte Atropin, noch durch die direkte Berührung mit demselben paralysiert.

Die hier angeführten Kurven haben wir erhalten:

a) Fig. 4 nach interstitieller Injektion einer 1-proz. Atropinlösung in den Retractor penis,

b) Fig. 5 von demselben Muskel, nachdem er einigemal (2mal) mit 5-proz. Atropinlösung bestrichen worden war.

In beiden Fällen wurde der Nervus pudendus im Becken gereizt.

Bessere Resultate um die spontanen Kontraktionen auszuschließen erhielten wir bei der Anwendung des Kokains (Bottazzi, Biedermann)[1]. In den meisten Fällen, wenn wir den Ring auf $^1/_2$, $^3/_4$ bis 1 Minute in eine 1-proz. Kokainlösung tauchten, verschwanden die spontanen Bewegungen auf einige Stunden. Nachdem wir verschiedene Methoden der Vergiftung der Ringe versucht hatten, wandten wir später nur das Eintauchen mit darauffolgender Abwaschung in Ringerscher Lösung an. Bei dieser Art der Vergiftung fanden wir, indem wir auf lange Zeit die spontanen Bewegungen vernichteten, die geringste Veränderung in der Erregbarkeit des Ringes. Fig. 6 kann die Dauer der Kokainwirkung demonstrieren. Genügend wirksam in derselben Richtung erweist sich Apokodein, das von Dixon untersucht worden ist.

Um sich eine Vorstellung von der Form der Einzelzuckung der glatten Muskeln zu machen, verglichen wir untereinander die Kurven, die wir durch die Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen des Kronecker'schen Apparates, mit dem Blix'schen Magnetinduktor[2], der sehr regelmäßige zweiphasische Ströme gibt, und die Zuckungen, die wir bei der Schließung und Oeffnung des konstanten Stromes erhielten. Die Kurven erhielten wir wie von vergifteten, so auch von unvergifteten Ringen, die selbst weder vor noch nach der künstlichen Reizung spontane Bewegungen machten[3].

---

1) Journ. of Physiologie, Vol. XXX.

2) Skandinav. Archiv, Bd. 12, 1902, p. 92—93.

3) Wir gebrauchten wie metallene Platinaelektroden, so auch, besonders beim konstanten Strom, unpolarisierbare Elektroden. Der von

Wenn wir unter einer Einzelzuckung des glatten Muskels eine solche Zuckung verstehen, die wir bei analogen Umständen vom quergestreiften Muskel erhalten, so können wir unbedingt diejenigen Kurven, die wir durch die Reizung mit einzelnen Induktionsschlägen oder mit dem Blix'schen Induktor erhalten haben, als typische ansehen. Ziehen wir aber die kolossale Fähigkeit der glatten Muskeln, die Reizungen in der latenten Periode zu summieren, in Betracht, so verringert sich die Analogie mit dem quergestreiften Muskel bedeutend. Die Reizungen mit Induktionsschlägen, in denen der an und für sich unwirksame Schließungsschlag und der wirksame Oeffnungsschlag schnell aufeinander folgen, können nicht als Einzelreizungen betrachtet werden, zur Illustration kann Fig. 7 dienen; dasselbe gilt vom Blix'schen zweiphasischen Strom. Als typischen Einzelreiz müssen wir folglich den Oeffnungsinduktionsschlag ansehen, und als typische Einzelzuckung diejenige Zuckung, die wir auf solchen Reiz vom glatten Muskel erhalten [1]).

Im folgenden werden wir uns etwas näher mit der Form der Zuckung beschäftigen, die wir als Resultat der summierten Reizung in der latenten Periode erhalten.

Noch verwickelter unserer Meinung nach ist der Schließungs- und Oeffnungsreiz des konstanten Stromes. S. Garten [2]) und Prof. A. Samoilow [3]) haben, wie schon oben gesagt, gezeigt, daß der konstante Strom wie bei der Schließung, so auch bei der Oeffnung nicht einen, sondern mehrere Aktionsströme bei indirekter Reizung in der latenten Periode hervorruft. Außerdem ist es bekannt, daß die maximale Zuckung bei der Schließung des konstanten Stromes höher ist, als die maximale Zuckung des quergestreiften Muskels bei einem einzelnen Induktionsschlag, der bei ein und derselben indirekten Reizung einen Aktionsstrom in der latenten Periode gibt. Weiter

---

Grützner in den Ergebnissen der Physiologie vorgeschlagene Typus der Elektroden ist weniger vollkommen, als die Fleischlsche Modifikation in der der Pinsel durch Baumwollenfädchen ersetzt ist. Wir gebrauchten wie die einen, so auch die andern Elektroden, zogen jedoch die letzte Modifikation vor.

1) Es muß jedoch bemerkt werden, daß der Oeffnungsinduktionsschlag keine einmalige und regelmäßige Schwankung des Stromes gibt. Der Blix'sche Induktor würde wohl den vollkommensten Reiz, was die Beständigkeit der Form der Stromschwankung anbelangt, geben.

2) S. Garten, Ueber rhythmische elektrische Vorgänge im quergestreiften Skelettmuskel. Abhandl. d. K. Sächs. Gesellschaft der Wissenschaften.

3) A. Samoilow, Архивъ біологическихъ наукъ, 1904.

sagt Grützner[1]), daß der konstante Strom nicht nur im Moment seiner Schwankung, sondern auch während der ganzen Zeit seiner Durchströmung durch den Muskel wirkt.

Es ist tatsächlich schwer anzunehmen, daß sich an den Polen bei scharf ausgeprägter polarer Wirkung des konstanten Stromes auf die glatten Muskeln irgend ein stationärer Zustand bilden könnte, der, obgleich er abhängig von der Dauer des Stromes ist, nicht progressieren würde und der doch dabei sehr bedeutend die Eigenschaften der kontraktilen Substanz änderte.

Aus diesem Grunde können wir die in der Winkler'schen Arbeit angeführten gleichschenkligen Kurven, die er bei der Schließung erhalten hat, nicht als Typus einer Einzelzuckung des glatten Muskels ansehen. Diese Kurven hat er bei der Schließung des konstanten Stromes während der Dauer von 20 Sekunden erhalten. Aehnliche Kurven haben wir bei schwachen Strömen erhalten, und würden sie eher als Ausnahme und nicht als Regel betrachten.

Die hier angeführten Kurven (Fig. 8, 9) zeigen, daß ein und derselbe Muskel, der bei schwachen Strömen eine Kurve, die den Typus der Grützner-Winkler'schen hatte, gab, dagegen bei einer unbedeutenden Verstärkung des Stromes und der gleichen Zeit der Einwirkung eine ganz andere Kurve gibt. Diese Kurven haben wir, wie auch Winkler, von einem unvergifteten Ringe erhalten. Wenn wir jetzt die Kurven (Fig. 10a, b, c, d), die wir a) durch einen einzelnen Oeffnungsinduktionsschlag, b) durch einen einzelnen Schließungsinduktionsschlag, c) mit dem Blix'schen Magnetinduktorium, d) durch die Reizung mit schnell aufeinander folgenden unwirksamen Schließungs- und wirksamen Oeffnungsinduktionsschlägen erhalten haben, vergleichen, so sehen wir, daß der allgemeine Kontraktionstypus in allen Fällen ein und derselbe ist: auf den steilen Anstieg folgt ein mehr oder weniger flacher Abstieg. Dieser Typus ist vollständig demjenigen ähnlich, den Straub, Schulz feststellen und den auch Biedermann in seiner ausgezeichneten Arbeit über die Peristaltik annimmt[2]). Diesen Typus haben auch die Kurven Fig. 11.

Wie Fig. 11a zeigt, gibt die Schließung des konstanten Stromes während der Dauer von 20 Sekunden einen sehr schwachen Effekt, die Oeffnung des Stromes gibt dagegen eine recht gute Zuckung. Gewöhnlich wirkt die Dauer der Schließung sehr stark auf die Größe der Oeffnungszuckung.

---

1) Grützner, Ergebnisse der Physiologie, 1904.
2) Pflügers Archiv, Bd. 102, p. 504.

Im gegebenen Fall, wie uns die Kurve Fig. 11 b, die wir bei kurzer, fast momentaner Schließung und Oeffnung des Stromes erhalten haben, zeigt, ist die Kurve durchaus nicht kleiner, als die vorhergehende. Augenscheinlich haben wir es hier mit dem sogenannten polaren Versagen zu tun und können diese Kurve als reine Oeffnungszuckung betrachten. Der Typus ist den oben angeführten ähnlich. Abweichungen von der typischen Form, die sich in der verschiedenen Dauer der einzelnen Phasen ausdrücken, erscheinen besonders deutlich ausgeprägt an der Dekreszente und bei der Spitzenbildung und können außerordentlich verschieden sein. Eine bedeutende Rolle spielt hier die Temperatur der Umgebung und derjenige Substanztonus, in dem wir den zu untersuchenden Muskel antreffen. Als Beispiel können Fig. 12, 13 dienen.

Außerdem befindet sich die Form der Kontraktionskurve des Magenringes, die wir bei Schließung des konstanten Stromes erhalten, in einer sehr großen Abhängigkeit von der Dauer des Stromes bei ein und derselben Stärke. Es versteht sich von selbst, daß diese Tatsache schon längst bekannt ist und wir uns nur bei dieser Frage deshalb aufhalten, weil wir auf die Frage antworten wollen: existiert überhaupt eine einzelne Schließungszuckung der glatten Muskeln?

Die drei hier angeführten Kurven (Fig. 14) sind das Resultat der Wirkung eines konstanten Stromes [3 Acc, Ek = 2 V, Nebenschließung = 383 Ω] während der Dauer der 1. = 6,6 Sek.; der 2. = 10,08 Sek.; der 3. = 20,8 Sek. Die dritte ist typisch für den Tetanus der glatten Muskeln und gleicht durchaus nicht dem Typus, der durch Einzelreizungen oder durch sehr kurze Reize erhalten werden kann. Näher zu dieser Kurve dem Typus nach steht die Kurve 2. Die erste Kurve dagegen ist vollkommen ähnlich denjenigen Kurven, die wir durch einzelne Induktionsschläge erhalten. Die Oeffnung des Stromes findet hier auf der Kreszente, vor der Spitzenbildung statt. Die Betrachtung dieser Kurven zeigt, daß ein und dieselbe Stromstärke, die während verschiedener Zeitdauer auf den glatten Muskel einwirkt, Kurven von verschiedenem Typus gibt und, wenn wir auf Grund der Untersuchung Gartens in Betracht ziehen, daß die Schließung des konstanten Stromes keinen kontinuierlichen Prozeß hervorruft, können wir zu dem Schluß kommen, daß jede intermittierende Reizung, die in die latente Periode oder auf den ersten Anfang der Kreszente fällt, eine solche Kontraktion gibt, wie nach einem Einzelreiz. Wir finden tatsächlich, wenn wir Fig. 15 a, b, c, d betrachten, keinen Unterschied im Typus der Kon-

traktionskurven, die wir nach 5, 7, 9 und mehr Reizen erhalten haben. Im gegebenen Fall ist jeder einzelne Reiz an und für sich unwirksam und alle Reize fallen in die latente Periode. Hier haben wir im vollen Sinne des Wortes eine Summation der Reize und nicht die geringste Superposition, nur eine Vergrößerung der Kontraktionskurve und dabei keine Veränderung des Typus als Resultat erhalten. Wenn die einzelnen Reize nicht $^2/_3$ des Anfangsteiles der Kreszente überschreiten oder, richtiger gesagt, früher aufhören, als sich die Spitze angefangen hat zu bilden, so beobachten wir gleichfalls keine Veränderung des Kontraktionstypus, d. h. wir haben einen ziemlich steilen Anstieg und einen bedeutend flacheren Abstieg.

Dieses Verhältnis der Dauer der Kontraktion zur Dauer der Erschlaffung bleibt am meisten beständig. Es muß jedoch gesagt werden, daß die Kontraktionen, die wir in einzelnen Versuchen bei gleichartiger Bedingung der Reizung, jedoch bei verschiedenem Tonus und verschiedener Temperatur der Umgebung erhalten haben, ihren Grundtypus beibehalten, aber bedeutend in der Dauer der einzelnen Phasen, der Form der Spitze und hauptsächlich der Erschlaffung variieren. Außer den oben angeführten Bedingungen wirkt auch noch die verhältnismäßige Stärke des Reizes und der Rhythmus. Besonders deutlich machen sich diese Momente an Präparaten mit unausgeschaltetem Nervensystem bemerkbar. Bevor wir zur Beschreibung der Experimente mit rhythmischer Reizung übergehen, will ich mich noch bei denjenigen Kontraktionskurven aufhalten, die wir von der Muskulatur des Regenwurmes erhalten haben. Wir untersuchten die Längsmuskulatur des Regenwurmes, indem wir den Weisungen W. Straubs folgten und sahen genau dasselbe, was er in seiner Arbeit beschreibt.

Die hier angeführten Kurven (Fig. 15a, b) haben wir durch die Reizung des ennervierten Lumbricus terrest. mit einem Schlag des Blix'schen Magnetinduktoriums und mit einzelnen Induktionsschlägen des Kronecker'schen Apparates mit Hilfe des Metronoms erhalten. Der Schließungsschlag ist bei gegebener Stärke des Stromes an und für sich unwirksam. Die Kurve haben wir als Resultat der Reizung mit 4 schnell aufeinanderfolgenden Induktionschlägen erhalten. Die Muskeln des Lumbr. terrest. zeigen besonders deutlich den kolossalen Unterschied zwischen der Kontraktion und der Erschlaffung. Die Kontraktion vollzieht sich vielmal schneller als in den Muskeln des Froschmagens. Die Dekreszente dagegen ist sehr gedehnt, sinkt sehr allmählich und im Zickzack. Diese Zickzacke lassen sich durch die besondere Reizbarkeit des Lumbricus durch Dehnung erklären.

Sie sind um so deutlicher und energischer, je weniger ermüdet der Muskel ist. Das ist das, was STRAUB „Dehnungsreiz“ nennt. Höchst interessant ist die Tatsache, daß hier eine in ihrer Wirkung konstante Dehnung eine ganze Reihe periodischer Kontraktionen hervorruft. Es hat den Anschein, als ob sich der konstante Reiz in einen diskontinuierlichen Akt umändern würde[1]). Es scheint mir, daß wir zum Teil eine Erklärung dieser Erscheinung in den weiter unten mitgeteilten Resultaten der Untersuchung der Erregbarkeit des Muskels in verschiedenen Momenten seiner Tätigkeit finden können. Im allgemeinen gab uns die Muskulatur des Regenwurmes, wie auch die Muskulatur des Froschmagens auf die gestellte Frage ein und dieselben Resultate. Auf Grund des oben Gesagten können wir zu folgendem Schlusse kommen.

Nach der Form der Kurven geurteilt, müssen alle Kontraktionen, die wir als Resultat zweier oder mehr Reize, die in die latente Periode und auf das erste Drittel der Kreszente fallen, erhalten, als Einzelzuckungen angesehen werden, da sie sich in nichts vom Typus der Kontraktionskurven, die wir durch einen Einzelreiz erhalten, unterscheiden. Daher schließen wir uns der Meinung SCHULTZS, STRAUBS und BIEDERMANNS, was die Form der Kurve der Einzelzuckung eines glatten Muskels betrifft, an. Entgegengesetztenfalls muß gesagt werden, existiert überhaupt keine Einzelzuckung des glatten Muskels. Wie wir jedoch weiter unten sehen werden, können die Kurven, die wir bei Superposition der Kontraktion erhalten haben, nicht als den oben beschriebenen analoge angesehen werden. Früher jedoch, als wir zur Beschreibung der recht komplizierten und verschiedenartigen Resultate, die wir mit rhythmischer Reizung von den glatten Muskeln erhalten haben, übergehen, gedenken wir uns etwas bei den Resultaten, die wir bei der Untersuchung der Erregbarkeit des glatten Muskels in den Perioden der Kontraktion und Erschlaffung erhalten haben, aufzuhalten.

Das größte Interesse besteht hier natürlich in der Frage über die Existenz eines refraktären Stadiums, ähnlich demjenigen, welches am Herzmuskel beobachtet wird. Diese Frage war speziell von

1) Diese scheinbaren spontanen Bewegungen haben, meiner Meinung nach, nichts mit den spontanen Bewegungen, die man an Stücken mit erhaltenem Nervensystem beobachtet, gemein. Sie wurden gegebenenfalls so lange beobachtet bis der Muskel nicht zu einer gewissen Stufe gedehnt war, über welche hinaus schon die Dehnung nicht mehr als Reiz wirkte. Dieses wurde an einer ganzen Reihe von Kurven beobachtet, die wir von der Muskulatur in diesem Zustande erhielten.

WOODWORTH, der fand, daß eine eigentliche Periode der Unerregbarkeit am Magenringe des Frosches nicht beobachtet wird, berührt worden. Es existiert nur eine Periode der verminderten Erregbarkeit, d. h. ein verhältnismäßiges Refraktärstadium und das dabei nicht der Kontraktion, sondern der Erschlaffung des Muskels entspricht. Wenn wir den Muskel mit einzelnen Induktionsschlägen, die wir mit Hilfe des Metronoms erhalten, in verschiedenen Perioden der Kontraktion, die wir künstlich an unvergifteten Ringen hervorrufen, untersuchen, so erhalten wir im allgemeinen dasselbe Resultat, das auch WOODWORTH erhalten hat. Die Kreszente ist in allen ihren Teilen erregbar. Der Effekt der Reizung an der Dekreszente ist um so schwächer, je näher zur Spitze wir den Reiz anbringen. Als Beispiel können die Fig. 17a, die wir bei gleicher Stromstärße (10000 K) und Fig. 17b, die wir bei größerer Stromstärke erhalten haben, dienen. Für die vollkommene Wiederherstellung der Erregbarkeit ist ein ziemlich großer Zeitraum erforderlich.

Im gegebenen Fall erhielten wir eine vollkommene Wiederherstellung (Fig. 16) nach 3 Minuten. Es ist jedoch nicht möglich, irgend ein Zeitminimum für die vollständige Wiederherstellung der Erregbarkeit festzustellen. Die Temperatur, die Schnelligkeit der Erschlaffung des Ringes, die Frische des Präparates — das sind alles Faktoren, die hierbei eine große Rolle spielen.

Bei der Untersuchung der Erregbarkeit nicht mit einzelnen Induktionsschlägen, sondern mit der Schließung und Oeffnung des konstanten Stromes in verschiedenen Perioden der Tätigkeit unseres Präparates trafen wir eine originelle Erscheinung an, die nicht vollständig mit der von WOODWORTH ausgesprochenen Meinung, daß die Schließung und Oeffnung sich gegenseitig aufheben, übereinstimmt.

Die angeführten Kurven (Fig. 19a, b) zeigen, daß wenn die Oeffnung des Stromes früher stattfindet, als die Schließungskontraktion ihr Maximum erreicht hatte, so gibt die zweite Schließung, die in die Erschlaffungsperiode fällt, eine gleich starke, manchmal sogar eine stärkere Kontraktion, als die erste Schließung. Erfolgt jedoch die Oeffnung dann, wenn die Schließungskontraktion ihr Maximum erreicht, die Spitze sich gebildet hat und der Muskel schon anfängt zu erschlaffen und fällt die neue Schließung auf irgend einen Teil der Dekreszente, so findet entweder überhaupt keine Kontraktion mehr statt, oder es wird nur eine Verlangsamung der Erschlaffung beobachtet, oder die neue Kontraktion ist bedeutend schwächer ausgedrückt, als die vorhergehende. Der Strom muß auf einen bedeutenden

Zeitraum unterbrochen werden, damit eine neue Schließung eine neue Kontraktion von der entsprechenden Höhe geben kann. Die angeführten Kurven haben wir mit unpolarisierbaren Elektroden erhalten, die Batterie bestand aus 3 Akkumulatoren und Nebenschließung. Die Erscheinung hängt weder von der Richtung des Stromes, noch von der Temperatur ab. Die angeführten Kurven haben wir bei +24° und +29° C und bei auf- und absteigender Richtung des Stromes erhalten.

Die Erklärung dieser Erscheinung liegt in der polaren Reizung des glatten Muskels. Wir werden uns späterhin genauer bei dem Gesetz der polaren Reizung bei der Auseinandersetzung der Resultate, die wir mit dem konstanten Strom von den glatten Muskeln erhalten haben und die wir in einem nächstfolgenden Artikel zu behandeln gedenken, aufhalten.

Tafelerklärung.

Abkürzungen für alle Figuren: H = Hebelvergrößerung. Pl = Platinaelektroden. V = Drehungsgeschwindigkeit der Trommel in Millimetern in der Sekunde. Ind = Induktionsapparat. K = Kroneckers Einheiten.

Fig. 1. Der Ring wurde $^3/_4$ Min. lang in eine 1-proz. Atropinlösung (in Ringerscher Lösung) eingetaucht, nicht abgewaschen und in der Kammer aufgehängt. Gewicht 5 g. Temperaturschwankung in 24 Stunden: Max. 19° R, Min. 17° R. Geschwindigkeit der Trommel: 12 mm in der Stunde. H 4.

Fig. 2. Der Ring wurde, nachdem er einige Zeit in Ringerscher Lösung gelegen hatte, in der Kammer an dem Häkchen befestigt. Da der Ring keine spontanen Bewegungen machte, wurde er mit einigen Tropfen einer 1-proz. Atropinlösung befeuchtet; sofort erscheinen spontane Bewegungen. H 4. Gewicht 5 g. Drehungsgeschwindigkeit 12 mm in der Stunde.

Fig. 3. 18. III. 05. Gewicht des Hundes 12,500 kg. 2 Accz. Ind. Gewicht am Muskel 10 g. In die Vena jug. ext. 0,0064 Atr. sulf. injiziert. R.A. 75 mm.

Fig. 4. 5. V. 05. Gewicht des Hundes 8,500 kg. 2 Accz. Ind. Gewicht am Muskel 30 g. Beide NN. erig. et pud. unterbunden. Interst. Injektion von 0,6 ccm einer 1-proz. Atropinlösung.

Fig. 5. Derselbe Muskel zweimal mit 5-proz. Atropinlösung bepinselt und dann von N. pud. aus gereizt.

Fig. 6. Nachdem sich spontane Bewegungen eingestellt hatten, wurde der Ring 1 Min. lang in eine 1-proz. Kokainlösung (in Ringerscher Lösung zubereitet) eingetaucht und dann 20 Sek. in Ringerscher Lösung abgewaschen und darauf wieder in die Kammer gebracht. Die spontanen Bewegungen stellen sich nach einiger Zeit wieder ein. H 4. Ohne Gewicht. Temperaturschwankung Max. 16,5° R, Min. 14,5° R. Drehungsgeschwindigkeit 12 mm in der Stunde.

Fig. 7. Pl. Ind. Gewicht 5 g. H 4,8. V 0,6 mm in 1 Sek. Temp. 24° C. Bei der kleineren Kurve ist die Schließung abgeblendet und nur der Oeffnungsschlag ist wirksam, bei der größeren sind beide Schläge wirksam. K 8000.

Fig. 8. Unpolarisierbare Elektroden. Kettenstrom. 3 Accz. = 6 Volt. Nebenschließung 20 Ω (von 110 Ω). H 4,8. Gewicht $3^1/_2$ g. V 0,4 mm in 1 Sek.

Fig. 9. Dasselbe, nur Nebenschließung 40 Ω.

Fig. 10a. Pl. Ind. K 13 000. Schließung abgeblendet. V 0,6 mm in 1 Sek. H 4,8. Gewicht 5 g.

Fig. 10b. Pl. Ind. K 11 000. Oeffnung abgeblendet. V 0,6 mm in 1 Sek. H 4,8. Gewicht 2 g.

Fig. 10c. Pl. Blix O, ein Schlag. V 0,6 mm in 1 Sek. Gewicht 2 g. H 4,8.

Fig. 10d. Pl. Ind. K 8000. V 0,6 mm in 1 Sek. H 4,8.

Fig. 11. Pl. Kettenstrom. 3 Accz. V 0,8 mm in 1 Sek. H 4,8. Nebenschließung a 531 Ω (ganzer Widerstand 1000 Ω). Nebenschließung der Kurve b 723 Ω.

Fig. 12. Pl. Ind. K 6500. V 0,6 mm in 1 Sek. Temp. 28° C. Gewicht 2 g.

Fig. 13. Pl. Kettenstrom. 3 Accz. V 0,8 mm in 1 Sek. Gewicht 2 g. Nebenschließung 110 Ω (ganzer Widerstand 110 Ω). Für jede folgende Kurve wird die Dauer der Schließung vergrößert.

Fig. 14. Pl. Kettenstrom. 3 Accz. Nebenschließung 382,5 Ω (ganzer Widerstand 1000 Ω). Schließung der Kurve 1 6,6 Sek., Kurve 2 12,08 Sek., Kurve 3 20,8 Sek. V 0,6 mm in 1 Sek. Gewicht 5 g.

Fig. 15a—d. Pl. Ind. V 0,8 mm in 1 Sek. Gewicht 2 g. K 5000. *a* 5 Reize. *b* 7 Reize. *c* 9 Reize. *d* mehr als 9 Reize.

Fig. 16a. Lumbricus terrestris. Bauchstrang entfernt. Ein Schlag mit Blix Abstand 1. Ohne Gewicht. V 0,4 mm in 1 Sek.

Fig. 16b. Dasselbe, gereizt mit 4 schnell aufeinanderfolgenden Induktionsschlägen. K 8000.

Fig. 17a. Frosch. Pl. Ind. K 10 000. V 0,4 mm in 1 Sek. Gewicht 5 g.

Fig. 17b. Dasselbe, nur K 13 000.

Fig. 18. Dasselbe. K 10 000.

Fig. 19a. Frosch. Unpolarisierbare Elektroden. Kettenstrom. 3 Accz. Nebenschließung 70 Ω (ganzer Widerstand 110 Ω). V 0,4 mm in 1 Sek. Temp. 24° C. Gewicht 1,5 g. H 4,8.

Fig. 19b. Dasselbe, nur Nebenschließung 110 Ω und Temp. 29° C und 28,5° C.

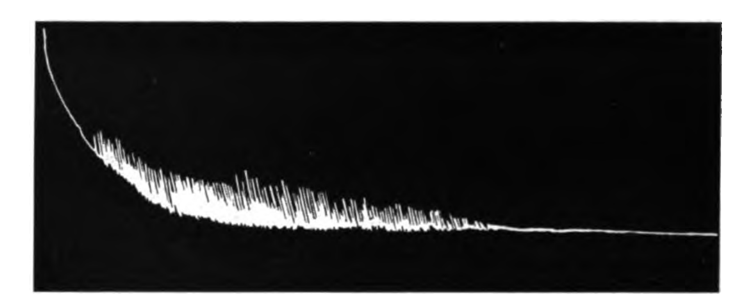


Fig. 1.

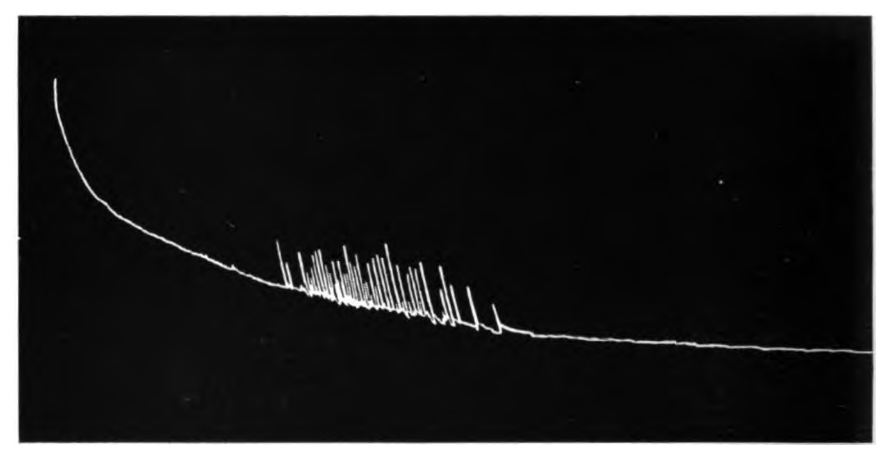


Fig. 2.

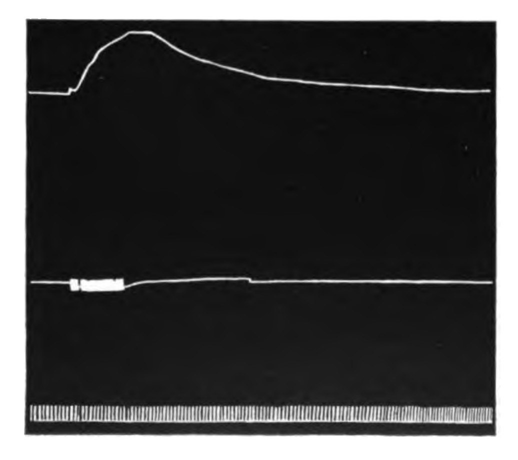


Fig. 3.

Fig. 8.

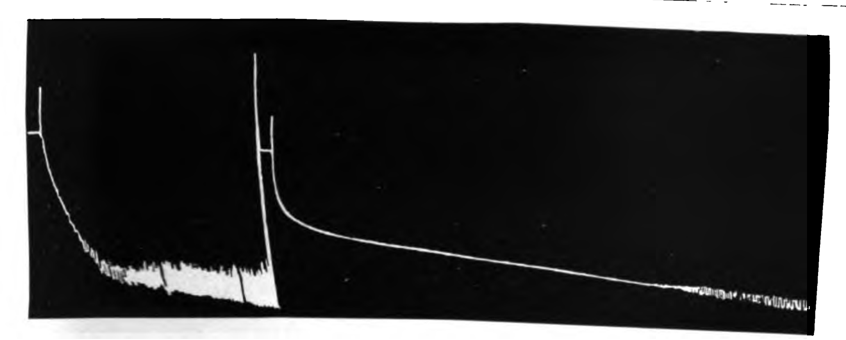


Fig. 6.

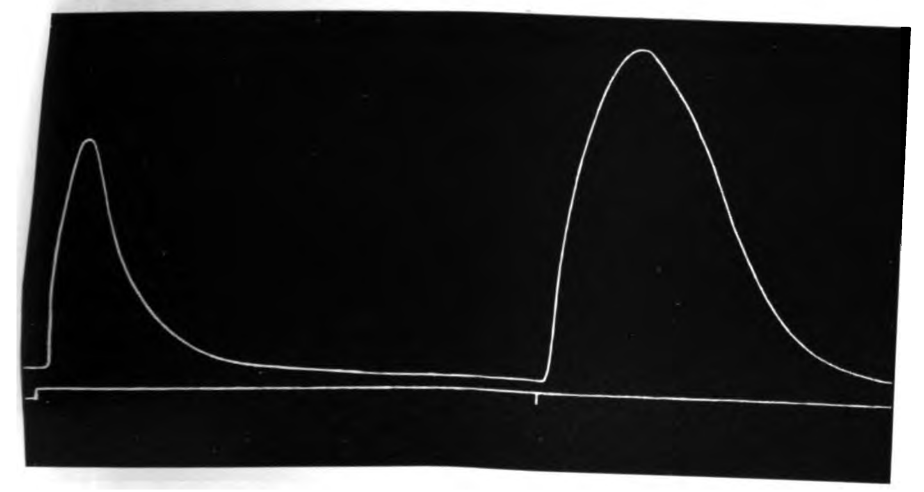


Fig. 7.

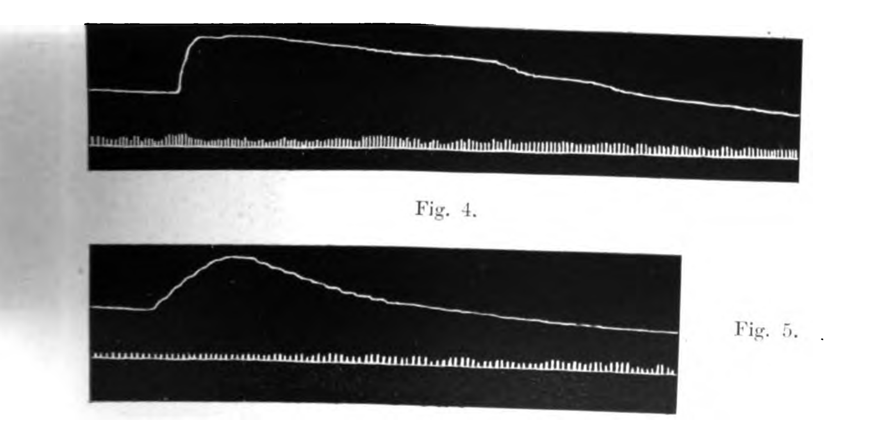


Fig. 4.

Fig. 5.

cher in Jena.

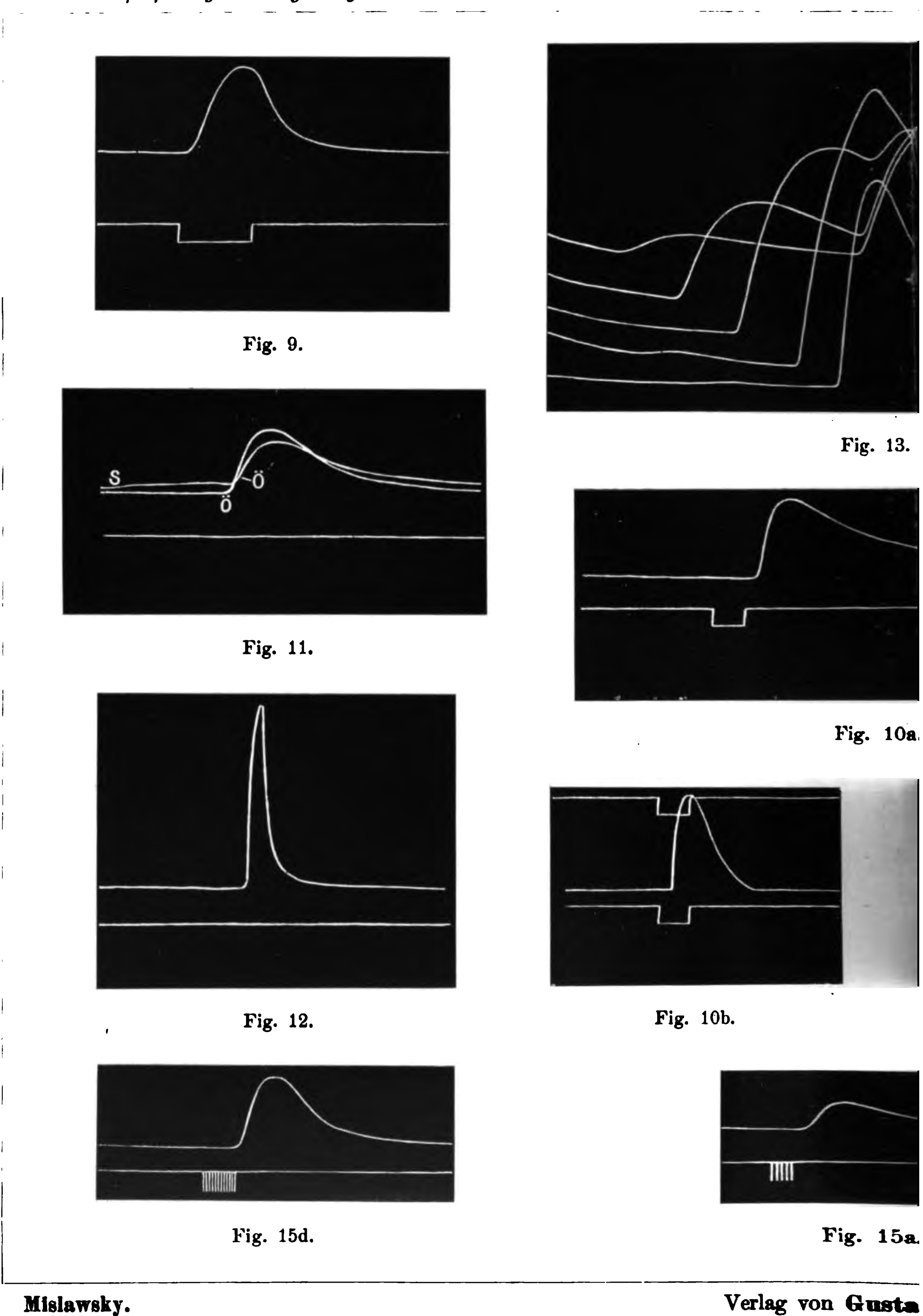


Fig. 9.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 15d.

Fig. 13.

Fig. 10a.

Fig. 10b.

Fig. 15a.

Mislawsky.

Verlag von Gusta

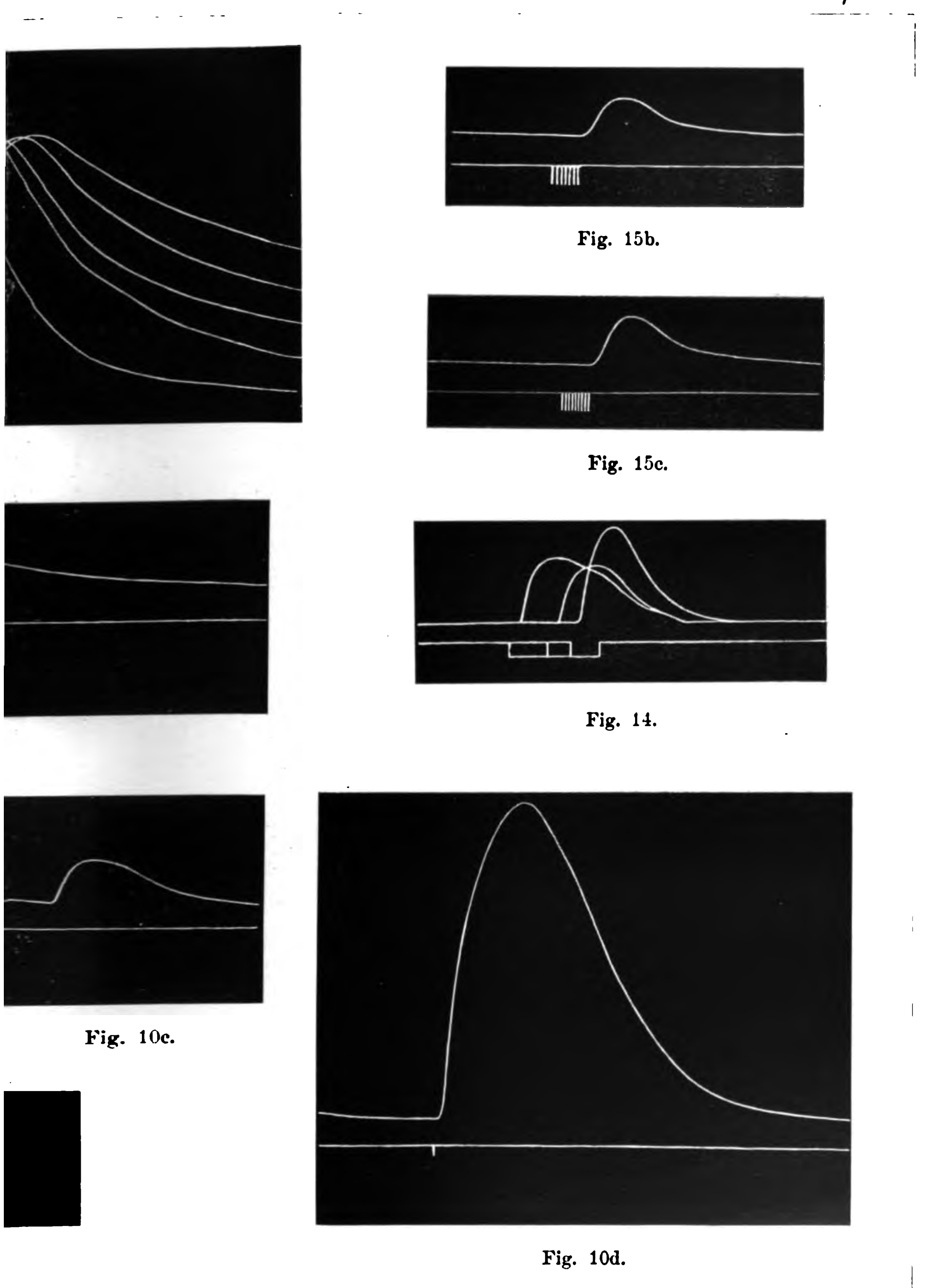


Fig. 15b.

Fig. 15c.

Fig. 14.

Fig. 10c.

Fig. 10d.

'scher in Jena.

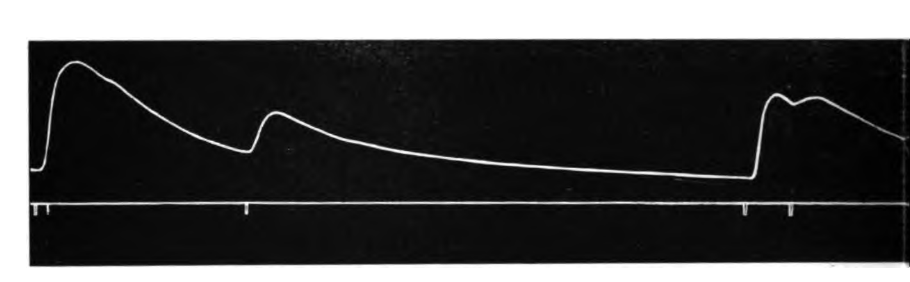


Fig. 17a.

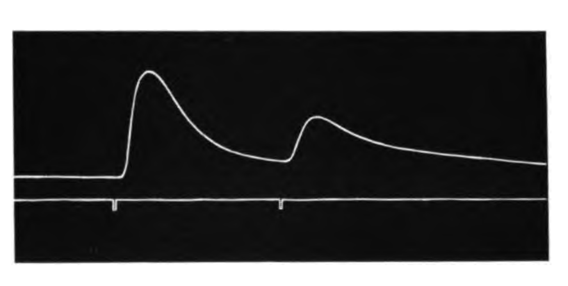


Fig. 17b.

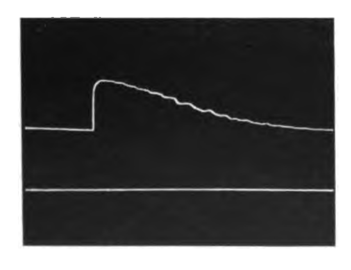
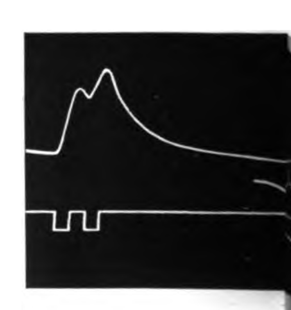


Fig. 16a.



Fi

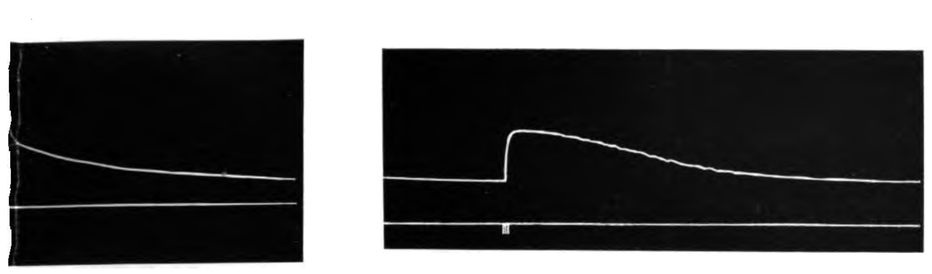
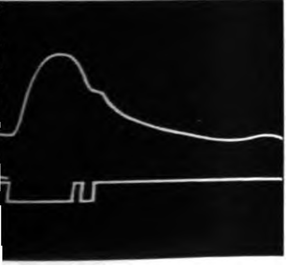


Fig. 16b.



Fig: 18.





a.

Fig 19b.

ischer in Jena.

Galvanotropismus und Galvanotaxis der Ciliata.

Von Dr. med. PAUL STATKEWITSCH,
Assissent und Privatdozent.

(Aus dem physiologischen Institut in Moskau, Direktor Prof. L. MOROCHOWETZ.)

(Der Redaktion zugegangen am 6. März 1905.)

Vierte Mitteilung.

Galvanotropismus in künstlichen und natürlichen Salzlösungen. Neue Versuche an Meerprotisten.

I.

1. Die verschiedenen Stadien der galvanotropischen Reaktion stehen in direkter Abhängigkeit von der Stärke des wirkenden Stromes (diese Zeitschr., Bd. 4, p. 315). Dieses Gesetz folgt aus Versuchen, welche an Protisten in ihrem gewöhnlichen Medium, unter normalen Bedingungen, angestellt wurden. Beim Verändern der chemischen Zusammensetzung des Mediums stellen sich die Resultate verschiedener Autoren als einander widersprechend heraus.

2. J. LOEB und S. BUDGETT beobachteten die Bewegung der Paramäcien in physiologischer Kochsalzlösung, und zwar fand dieselbe zur Anode und nicht zur Kathode statt. Wir lesen bei ihnen: „Man kann aber sehr leicht einrichten, daß dieselben Paramäcien mit derselben Geschwindigkeit und Ausnahmslosigkeit zur Anode gehen und sich hier sammeln“ (17, p. 532).

B. BIRUKOFF sagt, außer der kategorisch in einigen Worten ausgedrückten Meinung, daß die Paramäcien „in physiologischer Kochsalzlösung sich nicht nach der Kathode, sondern nach der Anode, wie die Opalina, hinbewegen, was zuerst von LOEB bewiesen wurde“ (12, p. 58), kein Wort mehr von diesem wichtigen Versuche.

Nichtsdestoweniger finden wir in der hier angeführten Beschreibung des LOEB-BUDGETTschen Versuches keine Behauptung,

daß die Paramäcien in NaCl anodisch-galvanotropisch wurden, d. h. sich mit dem Vorderende gegen die Anode einstellen und derselben zuschwimmen [1]).

„Dann füge man etwas physiologische Kochsalzlösung zu. Sofort verlassen die Paramäcien die Kathode und gehen zur Anode. Die an die Oberfläche des Wassers gelangenden Paramäcien gehen in diesem Falle zur Kathode zurück, und alsbald sieht man am Boden die Paramäcien ständig zur Anode, an der Oberfläche ebenso stetig zur Kathode wandern, so daß man gleichzeitig 2 entgegengesetzt gerichtete Bewegungen vor sich hat [2]). Die Salzlösung senkt sich zu Boden vermöge ihres größeren spezifischen Gewichtes, und so gehen hier die Paramäcien zur Anode, während sie an der Oberfläche im gewöhnlichen Wasser zur Kathode gehen. Beobachtet man die Paramäcien in physiologischer Kochsalzlösung ohne Strom, so sieht man, daß sie rückwärts anstatt vorwärts gehen. Das erklärt, warum sie in physiologischer Kochsalzlösung zur Anode anstatt zur Kathode gehen [1]). Der Strom orientiert die Infusorien wie gewöhnlich mit dem ovalen Ende zur Kathode. Da sie aber durch den Einfluß der Kochsalzlösung (infolge des Wasserverlustes?) rückwärts gehen, so gelangen sie zur Anode" (17, p. 532—533).

In den Versuchen mit Chlor-Lithium und Chlor-Kalium, mit Magnesiumsulfat und Bromnatrium beobachtete B. BIRUKOFF bei den Paramäcien keine Bewegungen nach der Kathode, weil die Bewegungen sofort nach Beifügung von Salzen langsam wurden, die Körperform erlitt Veränderungen, wonach ein Zerfallen der Paramäcien erfolgte.

Somit ist die Tatsache, daß die Infusorien in einem anderen Medium (nicht im Wasser) der Anode zuschwimmen, durch B. BIRUKOFFS Versuche nicht bewiesen worden. Die Ursache seiner Fehler besteht darin, daß, wie es aus LOEBS und BUDGETTS Worten zu ersehen ist, die Beifügung von NaCl zum Tropfen mit den der Kathode zuschwimmenden Paramäcien, dieselben erregt und eine zeitweise Bewegung mit dem Hinterende zur Anode hervorruft, was ihre Fortbewegung zur Anode unter der Einwirkung des Stromes stimuliert.

3. Eine solche Bewegung hat mit dem Galvanotropismus nichts gemein, und PÜTTER (15, p. 297) hat vollkommen recht, wenn er

1) Die Fortbewegung mit dem Hinterende zur Anode ist ebenfalls eine aktive, durch extensorische Schläge der Mehrzahl der Wimpern bedingte Erscheinung (s. meine Dritte Mitteilung von der Wimperreaktion).

2) Von mir gesperrt.

bemerkt, daß der wesentliche Moment, und zwar die Achseneinstellung, unverändert bleibt. Seine Versuche gaben durchaus entgegengesetzte Resultate. „Läßt man die Tiere in Kochsalzlösung einige Zeit stehen, so gewöhnen sie sich an das neue Medium und schwimmen wieder in normaler Weise vorwärts. Wartet man mit der galvanischen Durchströmung so lange, bis dieser Zustand eingetreten ist, so erfolgt das Hinschwimmen der Tiere zur Kathode mit genau derselben Exaktheit, wie vorher im gewöhnlichen Wasser" (15, p. 297). Der Autor unterzog den Galvanotropismus einem Studium in 5-proz. Magnesiumsulfat-, 1-proz. Bariumchlorid-, 1-proz. Natriumphosphat- und 0,02-proz. Kupfersulfatlösung und erzielte stets das gleiche Resultat, wenn er wartete, bis die Tiere wieder ihre normale Bewegungsart angenommen hatten.

H. Dale (14) unternahm Versuche in neutraler physiologischer Kochsalzlösung an 5 im Darm von Rana temporaria parasitierenden Infusoriengattungen: Opalina ranarum, Nyctoterus cordiformis, Balantidium entozoon, Balantidium elongatum und Balantidium duodeni. Beim Aendern der Reaktion des Mediums änderte sich ebenfalls der Charakter des Galvanotropismus; in Alkali- und Neutrallösungen waren die Infusorien stets anodisch-galvanotropisch, während in Säurelösungen (Beifügung von 0,15-proz. Essigsäure) sie sich als kathodisch-galvanotropisch erwiesen.

Jedoch fand A. Pütter (15, p. 298) in ein und derselben Flüssigkeit, in Kochsalz, gleichzeitig zwei verschiedene Bewegungen: die Fortbewegung der Opalina ranarum zur Anode und die des Balantidium entozoon zur Kathode; die beiden Infusorien fand er im Darm eines Frosches; deshalb ist er nicht geneigt, anzunehmen, daß die chemische Zusammensetzung eine bestimmende Rolle bei Zustandekommen des Galvanotropismus spielt.

4. Somit können die diametral-entgegengesetzten Resultate von B. Birukoff und A. Pütter leicht durch die Unvollkommenheit der Anordnung der B. Birukoffschen Versuche erklärt werden. Er verfuhr gleich Loeb und Budgett. Letztere fügten einige Tropfen von NaCl in die Kammer mit Infusorien hinzu, indem der Strom geschlossen war und die Paramäcien der Kathode zuschwammen. Eine solche Anordnung erweist sich meinen Nachversuchen gemäß als sehr ungeeignet; die durch NaCl bedingte Reizung ruft eine stürmische Reaktion der Bewegung der Paramäcien hervor (s. die vielfachen und genauen Versuche von H. Jennings [16] und auch H. Goldberger [31]), die so unordentlich vor sich geht, daß es

unmöglich ist, sofort nach Beifügung von NaCl irgend etwas gewahr zu werden. Eine solche Methode stellt sich zu diesen Zwecken als untauglich heraus, deshalb bediente ich mich einer anderen, welche bereits in voriger Arbeit Erwähnung fand (24, p. 30).

II.

1. Zu einigen Kubikcentimetern Infusorienkultur wurde allmählich eine Lösung von NaCl hinzugetan, bis die erwünschte Konzentration erhalten wurde. Die Infusorien gewöhnten sich nach und nach ohne jeglichen Schaden für sich an das neue Medium. Gewöhnlich wurde NaCl während 10—16—24 Stunden hinzugefügt, wonach die Infusorien der Einwirkung eines konstanten Stromes oder frequenter Induktionsschläge ausgesetzt wurden. Ausnahmslos beobachtete ich in allen Fällen bei Kaolin-, Platin- oder Stanniolelektroden stets den kathodischen Galvanotropismus von Paramaecium caudatum, aurelia, bursaria, Colpidium colpoda und Colpoda cucullus.

a. Sofort nach Stromschließung orientieren sich die in 0,5- bis 0,75-proz. NaCl kultivierten Infusorien mit dem vorderen Körperende gegen die Kathode und schnellen zu derselben vor. Mit Steigerung des Stromes mittels Kompressionsrheostaten nimmt auch die Bewegungsgeschwindigkeit bis zu einem gewissen Grade, gleich wie bei Paramäcien im süßen Wasser, zu; das Maximum der Geschwindigkeit wird durchschnittlich bei 3,0—5,0 MA wahrgenomman. Bei stärkeren Strömen beginnt schon eine gewisse Verlangsamung; bei sehr starken Strömen verändert sich die Konfiguration des Protisten; es erfolgt ein Zerplatzen des Ektoplasmas und Zerfließen des Entoplasmas. Die Beständigkeit der Resultate schloß jeglichen Zweifel aus. — Die Induktionsschläge beginnen (die primäre Spirale ist mit einem Accumulator von 2—4 Volt verbunden) bei äußerst frequenten Unterbrechungen des GAIFFEschen Unterbrechers ihren richtenden Einfluß zum Minus der auf die Protisten einwirkenden Oeffnungsschläge erst bei 10—12 cm Spiralenabstand auszuüben. Das Optimum der Einwirkung tritt bei 7 cm ein, während bei 5 cm eine Verlangsamung der Vorwärtsbewegung beginnt. Sogar bei einem völligen Hinüberziehen der Spirale gehen die Paramäcien nicht zu Grunde. Ihre Bewegungen werden bedeutend langsamer, ein Teil bleibt stehen, aber dennoch schnellen sie zur Kathode vor. Bei einer Inversion kehren sich die Paramäcien, deren Form oval wird, zur neuen Kathode und schwimmen derselben zu. Bedeutende Aenderungen werden erst bei einem Accumulator von 4 Volt in der primären

Spirale hervorgerufen. Bei 3—2 cm finden bei anhaltender Einwirkung der Schläge bedeutende Aenderungen in der Konfiguration statt; einige Paramäcien bewegen sich langsam mit dem Hinterende zum Anodenpole, äußerst wenige kehren sich sogar von der Kathode weg, schwimmen zuweilen in der Anodenrichtung, aber wie diese, so orientieren sich auch jene von neuem gegen die Kathode der Oeffnungsschläge und schwimmen wieder derselben zu; der Körper nimmt eine birn- oder kugelförmige Gestalt mit einem Zipfel am Hinterende an.

b. Von weit größerer Bedeutung ist für die nächstfolgenden Ergebnisse und Auseinandersetzungen eine andere bei diesen Versuchen zu beobachtende Tatsache, der bisher keine Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Der durch eine gewöhnliche Süßwasserkultur oder durch eine in NaCl-Lösung geleitete Strom muß eine gewisse Stärke erreichen, um bei den Infusorien dieser Kammer galvanotropische Erscheinungen hervorzurufen.

Es möge hier ein Versuch aus meinen Protokollen angeführt werden. Die Dimension der Kammer betrug 18 × 15 mm, die Dicke der Flüssigkeitsschicht 2 mm; die Süßwasserinfusorien richten sich in dieser Kammer bei 0,06—0,12 MA gegen die Kathode. Bringt man aber in dieselbe Kammer, nach sorgfältiger Durchspülung und Durchtränkung der Kaolinwändchen mit NaCl-Lösung, Paramäcien, die in physiologischer Lösung desselben Salzes kultiviert sind, und leitet man den Strom von früherer Stärke 0,06—0,12 MA hindurch, so wird gar kein Effekt wahrgenommen. Bei gleicher elektromotorischer Kraft wird die Dichte des durch einen Durchschnitt der NaCl-Lösung hindurchgehenden Stromes infolge des besseren Leitungsvermögens dieses Elektrolyten größer sein als bei der Durchströmung der Flüssigkeit einer gewöhnlichen Kultur; der Widerstand eines Kompressionsrheostaten wird eingeschaltet und die Stärke bis zu einem gewissen Grade gesteigert. — Dasselbe wird beim Hindurchgehen frequenter Induktionsschläge wahrgenommen. Bei einer Spannung der Schläge von 19—17 cm Rollenabstand richten sich die Süßwasserparamäcien zur Kathode der Oeffnungsschläge. Die in NaCl kultivierten Paramäcien fühlen aber bei demselben Rollenabstand (17 cm) dennoch keine Stromeinwirkung, da gar keine Reaktion stattfindet, obgleich gegenwärtig die Spannung der Schläge, infolge des besseren Leitungsvermögens dieses Elektrolyten, größer ist als im ersten Falle. Um eine Fortbewegung der in NaCl kultivierten Paramäcien nach der Kathode zu erhalten, müssen die

Rollen auf 13—12 cm Abstand zusammengerückt werden, d. h. die Spannung der Schläge, die erst jetzt eine richtende Einwirkung auf die Paramäcien ausüben, muß um ein Bedeutendes gesteigert werden. Dasselbe muß auch mit dem konstanten Strom getan werden; letzterer beginnt erst bei 1,2—2,0 MA das Protoplasma der Protisten in einer bestimmten Weise zu erregen und sie gegen die Kathode zu richten.

III.

1. Von weit größerem Werte und Bedeutung erscheinen die Resultate, wenn dieselben Versuche unter normalen Bedingungen angestellt werden, d. h. an Infusorien, für welche Salzlösungen von bestimmter Zusammensetzung und Konzentration als normale Medien erscheinen. Als solche erweisen sich die Meerinfusorien, an denen die richtende Einwirkung des elektrischen Stromes bis jetzt noch keiner Untersuchung unterzogen war.

Beim Experimentieren an Meerprotisten haben wir einen reinen Versuch; wir sind nicht gehalten an die Hinzufügung schädlicher Salze, welche die chemische Zusammensetzung des Protoplasmas und vielleicht gleichzeitig wohl den Erregbarkeitscharakter des Protisten verändern. Ueberdies können die Versuche mit Infusorien in natürlichen Salzlösungen als Kontrolle zu Versuchen in künstlichen Medien dienen.

Das Material zu dieser Versuchsreihe lieferten Infusorien aus dem schwarzen Meere und aus den Meeraquaria der Biologischen Station der Kais. Akad. der Wissensch. zu Sebastopol. In einige Gläser brachte man Algen mit Sand und Meerwasser; das Wasser bleibt stets in gleicher Höhe; von Zeit zu Zeit wurde es sorgfältig durchgeblasen, sobald es einen Geruch zu verbreiten begann. Die Infusorien lebten in diesen Gefäßen eine längere Zeit; sie gingen erst dann zu Grunde, als, nach Aufhebung der Versuche, jede Pflege der Kultur unterlassen wurde. Als Kammer zu Untersuchungen diente die gewöhnliche M. VERWORNsche Kaolinkammer (von 10×10 bis 40×30 mm); seltener wurden Platin- oder Stanniolelektroden angewandt. Von den Elektrizitätsquellen und überhaupt von den Ausführlichkeiten der Methodik s. diese Zeitschr., Bd. 4, p. 299.

Der Stromeinwirkung wurden folgende Gattungen von Meerinfusorien ausgesetzt: Paramaecium marinum, Uronema marina, Condylostoma patens, Euplotes charon, Euplotes patella und Uronychia transfuga.

2. Im ganzen unterscheidet sich die galvanotropische Reaktion

der Meerprotisten wenig von der der Süßwasserprotisten, deshalb werde ich mich auf eine allgemeine Beschreibung beschränken und nur einige spezielle Momente hervorheben.

a. Paramaecium marinum orientieren sich ebenso wie die Süßwasserparamäcien sofort nach Stromschließung mit ihrer Längsachse gegen die Pole in der Weise, daß sie das Vorderende nach der Kathode wenden und derselben in Stromlinien, die von der Elektrodenform abhängen, zuschwimmen. Ich bediente mich gewöhnlich der parallelen Elektroden; in einer solchen Kammer bewegen sich sämtliche Paramäcien in gleichmäßigem Schwarm nach parallelen Linien zur Kathode mit einer etwas größeren Geschwindigkeit als die Süßwasserparamäcien. Auch im ganzen waren die Fortbewegungen der Meerparamäcien von größerer Geschwindigkeit als der des Süßwassers, obgleich sie der Größe nach letzteren etwas nachstehen. Die Schwimmbahn der Meerparamäcien unterscheidet sich wenig von der des Süßwassers und stellt eine langgestreckte Spirallinie vor. Mit Steigerung der Stromstärke bis zu einem gewissen Grade nimmt die Fortbewegungsgeschwindigkeit äußerst wenig zu.

In einer Kammer von 40 $\times$ 25 mm beginnt der Strom von 1,5—2,0 MA erst eine schwache richtende Einwirkung auszuüben; die Paramäcien sammeln sich allmählich an der Kathode an. Bei Strominversion erreicht die Avantgarde die entgegengesetzte Kathode erst nach 2 Minuten; nach 4 Minuten ist ein Teil an der Kathode, die Mehrzahl befindet sich in der Kathodenhälfte, und erst nach 7 Minuten erreicht die Mehrzahl die kathodische Kaolinleiste. Schwächere Ströme von 0,2—0,6, sogar von 1,0 MA üben weder auf die Verteilung der Infusorien im Tropfen, noch auf ihre Bewegungen einen Einfluß aus, sogar in dem Falle, wenn der Strom 15 Minuten lang geschlossen bleibt. Die richtende Einwirkung des Stromes beginnt ungefähr bei 2,0 MA und kommt bei 4,0—6,5 MA am deutlichsten zum Ausdruck, wobei das Maximum der Geschwindigkeit für Paramäcien wahrgenommen wird. Befinden sich in einem Tropfen gleichzeitig auch andere Infusorien, z. B. große Condylostoma und feine Uronema, so schnellen die Paramäcien sofort nach Schließung eines Stromes von 6,5 MA als erste zur neuen Kathode vor und nach 2—3 Minuten befinden sich die meisten bereits in der Kathodenhälfte und ein Teil an dem Kaolinwändchen; Condylostoma patens erreichen die Kathode bei langsameren Bewegungen erst nach 7—10 Minuten; alsdann sammeln sie sich daselbst und schwimmen in diesem Gebiete umher, wie auch Euplotes. Eine

Verlangsamung der Bewegung beginnt bei 10,0—12,0 MA, bei 15,0—17,0 MA kommt dieselbe bedeutend zum Ausdruck, indem die Paramäcien dennoch ihre Schwimmbahn, wenn auch sehr langsam, nach einer Spirale mit vielfachen Windungen, fortsetzen; die Körpergestalt ist dabei relativ wenig verändert. Bei 17,0—22,0 MA nehmen die Vorwärtsbewegungen ein Ende, das Protist nimmt eine ovale oder birnförmige Körpergestalt mit einem allmählich nach hinten gehenden konischen Teil an und schwimmt mit dem Hinterende der Anode zu. Erst bei 25,0—30,0—40,0 MA nimmt der Körper der Paramäcien eine kugelförmige Gestalt mit einem kleinen konischen Ende an und zerfällt bald unter den oben beschriebenen Erscheinungen.

b. Vollkommen gleiche Erscheinungen in gleicher Folge werden bei Reizung durch frequente Induktionsschläge wahrgenommen; die primäre Spirale ist mit einem Accumulator von 2 Volt verbunden. Die Meerparamäcien beginnen bei Platin-Elektroden (15 mm Abstand) sich gegen die Kathode der Oeffnungsschläge bei 13—12 cm Spiralenabstand einzustellen; das Optimum der Einwirkung der Schläge wird bei 12—10 cm wahrgenommen. Bei 7 cm schwimmen die Infusorien an dem Kathodenpole umher, kämpfen mit den hier ausscheidenden Gasbläschen, bewegen sich zu blasenfreien Stellen, kehren aber bald zurück, um sich zur Kathode durchzudrängen. Sogar bei völligem Hinüberziehen der Spirale und bei überaus frequenten Unterbrechungen (20—40 in 1") zerfällt der Körper der Paramäcien, dessen Konfiguration etwas verändert ist, dennoch nicht. Nach Oeffnung des Stromes nehmen die Paramäcien bald ihre normale Gestalt an. —

3. Unter gleichen Bedingungen (dieselbe Kammer, dieselben Elektroden, derselbe Schlittenapparat, dessen primäre Spirale mit dem Accumulator von 2 Volt verbunden ist) stellen sich die Süßwasserparamäcien bei 17—16 cm Spiralenabstand gegen die Kathode der Oeffnungsschläge ein und die Spannung der Schläge tötet die Protisten; hingegen stellen Schläge von größerer Spannung bei gleichem Spiralenabstand die Meerprotisten nur gegen die Kathode der Oeffnungsschläge ein.

Auf Süßwasserparamäcien, die in eine Kammer von 22 × 17 mm gebracht sind, übt der konstante Strom das Optimum seiner richtenden Einwirkung bei 0,4 MA aus, wie es aus einem Protokoll zu ersehen ist; bei einem Strom von 2,0—3,0 MA werden die Elemente des Corticalplasmas erregt, das Ektoplasma platzt und das Entoplasma zerfließt, — der Protist geht zu Grunde. Bei den in Meerwasser kultivierten Paramäcien (2 Teile Meerwasser auf 1 Teil

Süßwasserkultur) wurde das Maximum der Vorwärtsbewegungsgeschwindigkeit erst bei der Stromeinwirkung von 3,5—4,0 MA wahrgenommen.

Man könnte glauben, daß ein Strom von 4,0 MA im Meerwasser bei gegebenen Versuchsbedingungen, — Kammer, Elektroden und elektromotorische Kraft — vollkommen entsprechen müsse einem Strom von 0,4 MA im Süßwasser; mit anderen Worten, daß das Galvanometer im ersten Falle, wie es auch zu erwarten war, eine bedeutend größere Stromdichte zeige, da der erste Elektrolyt den zweiten um ein Bedeutendes im Salzgehalt übertreffend, sich als besserer Leiter erweist. Eine Kontrollbeobachtung beweist dagegen, daß unter sonst gleichen Bedingungen (natürlich bei derselben elektromotorischen Kraft und derselben Temperatur) die Dichte des durch die Kammer mit einer Süßwasserkultur hindurchgehenden Stromes 0,4 MA beträgt, wobei das Maximum der Geschwindigkeit bei Süßwasserparamäcien wahrgenommen wird; wird diese Kammer nun, nach sorgfältiger Durchspülung im Meerwasser, mit demselben gefüllt, so sehen wir das Milliampèrometer bis auf 0,9 MA abweichen, wobei die Meerprotisten sich erst gegen die Kathode einzustellen beginnen; dieser Grad der Zunahme der Stromdichte ist das Resultat eines besseren Leitungsvermögens. Ein Strom von dieser Stärke erregt die Protisten jedoch nur wenig; sie schwimmen nicht in gleichmäßigem Schwarm umher; nur einige nehmen die homodrome Lage ein, schwimmen der Kathode zu, kehren aber zurück und bewegen sich frei in der Kammer umher; der Strom muß etwas gesteigert werden, damit sämtliche Protisten auf die Kathode losschwimmen; das Optimum der Stromwirkung, welches sich, wie schon gesagt, durch das Maximum der Geschwindigkeit charakterisiert, wird nur bei 3,5—4,5 MA wahrgenommen. — Außerdem werden diese Zweifel auch ohne Kontrollversuche allein durch die Reizung mit Induktionsschlägen beseitigt. Süßwasserparamäcien werden durch eine Spannung der Induktionsschläge bei 17 bis 16 cm Spiralenabstand erregt, während dieselbe auf die Meerinfusorien gar keine Einwirkung ausübt, obgleich im letzten Falle die Spannung infolge des besseren Leitungsvermögens des Elektrolyten eine etwas größere ist.

Ueberhaupt erscheint eine parallele, der Beifügung von Salzen des Elektrolyten in bestimmter Quantität entsprechende Zunahme der Stromdichte noch unzureichend, um eine Reaktion der Protisten in diesem neuen Elektrolyten hervorzurufen. Die Stromstärke muß, wie es aus den eben dargelegten Versuchen zu ersehen ist, noch um

einiges gesteigert werden, um auf die Protisten eine Einwirkung auszuüben. In dieser Hinsicht stimmen letztere Versuche vollkommen mit dem Resultate der entsprechenden Versuche überein, die an Paramäcien von ein und derselben Kultur angestellt wurden, von welcher ein Teil der Protisten im Laufe einer bestimmten Zeit sich der Salzlösung von 0,4—0,75 Proz. NaCl anpaßte.

4. Die Verminderung der Erregbarkeit der Protisten in Salzlösungen ist von äußerst wichtiger Bedeutung zur Aufhellung des Wesens und des Charakters der Erregung der lebenden Elementar-Organismen, hervorgerufen durch elektrische Ströme und kann überdies durch folgende Versuche bewiesen werden.

a. Zu einigen Kubikcentimetern Meerwasser mit einer großen Quantität von Infusorien (hauptsächlich Paramäcien) wurde allmählich im Laufe von 1—2—3 Tagen destilliertes Wasser hinzugefügt und auf diese Weise die Konzentration der Salzlösung nach und nach vermindert. Auf 1 Teil Wasser fügte man 3—5—10 und 100 Teile destilliertes Wasser hinzu. Die Paramäcien paßten sich vortrefflich diesem neuen Medium an. Zur Erhaltung einer galvanotropischen Reaktion bedurfte man in diesen sämtlichen Fällen einer allmählich abnehmenden Stromstärke, geringer als die, welche zur Erregung der Meerwasserinfusorien in üblicher Konzentration notwendig ist. Die Stromstärke, welche in einer Lösung von größerer Konzentration erst eine gewisse Wimperreaktion hervorruft, erregt in schwächeren Salzkonzentrationen schon die kontraktilen Elemente, was die Formänderung des Körpers des Protisten bedingt.

b. Die zweite Versuchsreihe, die dem Sinne nach den oben beschriebenen entgegensteht, wird an Süßwasserinfusorien angestellt. Als Versuchsmaterial dienten Paramaecium aurelia, caudatum, Stylonychia mytilus und Euplotes charon. Zur Süßwasserkultur mit einem großen Protistengehalt wurde nach schon oben beschriebener Art während 1—3—7 Tagen Meerwasser in verschiedener Quantität hinzugefügt; das Maximum der Beifügung entsprach der Gleichheit der Salzquantität im neuen Medium und im Meerwasser; es wurden folglich künstliche Bedingungen errichtet, unter welchen die Infusorien sich im Meerwasser befanden [1]). Ueber diese Kulturen, mit verschiedenem zunehmenden Gehalt von Meersalzen, wurde eine Versuchsreihe angestellt und erwies sich, daß die Erregbarkeit der Protisten bei einem Strom von ein und derselben Stärke allmählich

1) Ich notiere hierbei, daß unter obigen Verhältnissen eine sehr starke Fortpflanzung der Euplotes charon zu beobachten war.



abnahm. Indem die Protisten in Kulturen von schwächerem Salzgehalt eine gewisse Stärke des Stromes mit einem höheren, mehr ausgeprägten Reaktionsstadium beantworteten, kam dasselbe in Salzlösungen stärkerer Konzentrationen unter denselben Bedingungen weniger zum Ausdruck.

5. Die Untersuchung über die Einwirkung des konstanten Stromes und frequenter Induktionsschläge auf andere Meerprotisten bringt uns zu denselben Resultaten, welche die hinsichtlich der Paramäcien festgestellten Resultate bestätigen.

a. Die große bewegliche Condylostoma patens schwimmt frei und ziemlich rasch in der Kammer umher. Bei Schließung eines Stromes von 2,0 MA werden die Bewegungen dieser Infusorien, wie es scheint, ein wenig langsamer. Das Infusorium schwimmt fließend, etwas hinter dem Paramaecium zurückbleibend, bei völlig unkontrahiertem Körper, zur Kathode. Bei 15,0 — 17 MA werden seine Bewegungen um ein Bedeutendes langsamer, der Körper kontrahiert sich, nimmt eine ovale Form an und sein Entoplasma wird dunkel. Bei Oeffnung des Stromes verlängert sich der Körper von neuem und das Entoplasma erscheint durchsichtiger. Von dem Verhalten dieser Infusoriengattung gegen frequente Induktionsschläge kann ich nichts Bestimmtes sagen.

b. Uronema marina beginnen schon bei 0,6—0,7 MA der Kathode zuzuschwimmen.

6. Die Wimperreaktion, die von mir hauptsächlich an Meerparamäcien einem Studium unterzogen war, unterscheidet sich gar nicht von der Reaktion der Süßwasserinfusorien. Die Meerparamäcien wurden zu diesem Zweck in schleimig-kolloidale Medien gebracht. Der Charakter der Wimperlage, resp. verschiedene Reaktionsstadien derselben hängen von der Stärke des richtenden Stromes ab; das Optimum der galvanotropischen Reaktion wird bei flexorischen Schlägen fast der ganzen Körperfläche erzeugt, nur eine geringe Anzahl von Wimpern des vorderen Körperendes sind nach vorn gerichtet.

IV.

Die im vorliegenden Kapitel dargelegten Versuche an Infusorien in künstlichen und natürlichen Salzlösungen leiten uns zu folgenden Schlüssen:

1. Der Charakter der Reaktion der frei lebenden Infusorien auf die Reizung durch den elektrischen Strom hängt ceteris paribus keineswegs von dem

Medium, in welchem letztere sich befinden, ab und folgt den für Süßwasserparamäcien festgestellten Erregungsgesetzen. Süßwasserparamäcien geben im Süßwasser, in NaCl-Lösung und im Meerwasser vollständig gleiche galvanotropische Reaktionsstadien.

2. Die Reaktion von Meerinfusorien unterscheidet sich gar nicht von der der Süßwasserinfusorien derselben Gattung und bleibt unverändert, wenn zum Meerwasser allmählich destilliertes Wasser hinzugefügt wird, d. h. die Konzentration von Salzen des Elektrolyten sich vermindert.

3. Meerwasserprotisten reagieren ceteris paribus erst auf Reizung durch einen stärkeren elektrischen Strom als die Süßwasserprotisten derselben Gattung (Paramäcien).

4. Die Erregbarkeit der Protisten nimmt mit der Steigerung der Konzentration der Salze im Elektrolyten ab und vice versa nimmt die Erregbarkeit mit Verminderung der Konzentration der Salze zu; der Erregbarkeitscharakter bleibt unverändert.

5. Als notwendige Bedingung, um positive Resultate zu erhalten, erscheint bei Versuchen in künstlichen Salzlösungen die allmähliche Anpassung der Protisten an diese Medien während einer gewissen Zeitdauer.

Fünfte Mitteilung.

Veränderung der chemischen Prozesse im Protoplasma der Protisten beim Galvanotropismus.

Mit 1 Tafel.

I.

1. Die richtende Einwirkung des konstanten Stromes und frequenter Induktionsschläge auf die Protisten wird, wie es eingehend in der dritten Mitteilung dargelegt ist, durch eine gewisse Erregung der Wimpern und der Corticalelemente des Ektoplasmas bedingt. Das Entoplasma der lebenden Protisten, an welches die Prozesse des Stoffwechsels, der Assimilation und Dissimilation der Stoffe — der Anhäufung und Produktion von Energie — gebunden sind, **kann**

einer Durchströmung der Flüssigkeit gegenüber nicht indifferent verbleiben. Der durch einen Elektrolyten gehende Strom ruft in erster Linie Elektrolyseerscheinungen hervor; daher muß zugegeben werden, daß letzterer Veränderungen nicht bloß im äußeren Elektrolyten der Kammer — in der Kultur — sowie an der Grenze der inneren — der Protisten — und des äußeren Elektrolyten hervorbringen kann, sondern auch in den inneren Elektrolyten selbst, d. h. im Protoplasma der lebenden Protisten.

A priori kann angenommen werden, daß der bei den Protisten gewisse Erregungsreaktionen hervorbringende Strom Modifikation im molekularen Bau des Protoplasmas erzeugt und daß diese Abweichungen als Ursache der Erregung der Protisten angesehen werden können; bei der Durchströmung des Körpers der Protisten können in dessen Entoplasma gewisse, wenn auch unbedeutende Veränderungen in der Verteilung der Ionen hervorgerufen werden.

Zur Entscheidung dieser Annahmen müssen selbstverständlich faktische Daten gefunden werden, die zweifellos das Vorhandensein einer Abweichung des chemischen Gleichgewichts im Protoplasma der Protisten bei der Reizung durch den elektrischen Strom beweisen. Die auf Grund spezieller Versuche bei galvanotropischen Erscheinungen erhaltene positive oder negative Antwort auf diese Frage wird zugleich auch für die Physiologie der Erregungsprozesse bei der Reizung der lebenden Substanz durch den elektrischen Strom von allgemeiner Bedeutung sein.

II.

1. Schon seit dem Jahre 1898 war ich mit der Ausarbeitung einer entsprechenden Methode beschäftigt. Das Wesen derselben bestand in der Einführung eines für das Protoplasma der Protisten indifferenten und unschädlichen Stoffes, der als Indikator der im Körper der Protisten vor sich gehenden chemischen Veränderungen dienen könnte. In hohem Grade zu diesem Zwecke geeignet erscheinen die Farbstoffe, welche zu der sogenannten vitalen Färbung der lebenden Objekte gebraucht werden.

Einen unersetzlichen Dienst erweist das Neutralrot. Die neutrale Lösung dieser Farbe ist orangerot; auf Beifügung von Alkalien nimmt das Orangerot eine gelbliche Nuance an und geht ferner in Gelb über; in saurer Lösung wird diese Farbe rosa-violett oder violett-rosa oder intensiv violett, abhängig von dem größeren oder geringeren Gehalt von Säuren oder sauren Verbindungen. Einige Tropfen einer schwachen Lösung dieser Farbe (0,05—0,1 Proz.) ge-

nügen vollständig, um 2—5 ccm Kultur in einem Probiergläschen im Laufe einiger Minuten zu färben. Der allgemeine Ton der Färbung ist gewöhnlich violett oder violett-rosa; alle Nahrungsvakuolen werden violett gefärbt, was folglich auf ihre saure Reaktion hinweist; feine Einschließungen und verschiedene Körnchen werden violett und violett-rosa gefärbt, nur einige der feinsten toten Teilchen nehmen die neutral-rötliche oder -rosa Färbung an; die pulsierende Vakuole der Paramäcien zeigt zuweilen eine alkalische Reaktion (s. PROVATZEK, 36).

Als Versuchsobjekte dienten: Paramaecium caudatum und aurelia, Stylonychia mytilus, Euplotes charon und Spirostomum ambiguum.

2. Die ersten Versuche waren mir infolge der Unvollkommenheit der Methodik völlig mißlungen. Ich konnte damals gar keine Veränderungen in der Färbung des Entoplasmas wahrnehmen.

Indem ich geduldig meine Beobachtungen fortsetzte und dieselben nach verschiedener Art variierte, gelang es mir, verschiedene Nuancen in der Färbung der Körnchen, Einschließungen und Vakuolen bei normalen Infusorien vor der Einwirkung des Stromes auf dieselben wahrzunehmen. Die Intensität der Färbung änderte sich in derselben Kultur je nach der Zeitdauer; dieselbe stieg bis zu einer bestimmten Grenze und erreichte ihr Maximum; die toten Einschließungen und die Nahrungsvakuolen veränderten ihre Farbe, indem dieselbe aus schwach Rosa-violett in ein intensives Violett überging. Je mehr Farbe man zur Kultur hinzufügte, desto rascher erhielt man die Färbung des Körpers der Protisten und desto intensiver wurde dieselbe. Ueberhaupt gewöhnte sich das Auge, die feinsten Nuancen der Färbung und die verschiedenen Grade der Intensität von ein und derselben Farbe wahrzunehmen. Es erwies sich, daß diese Beobachtungen sehr schwierig sind und viel Uebung zur Unterscheidung verschiedener Nuancen der äußerst veränderlichen und von vielen Bedingungen abhängenden Färbung des Entoplasmas der Protisten erfordern. Vielfache Beobachtungen zeigten, daß zum Konstatieren des Vorhandenseins der Veränderungen der Grad der Färbung nur bis zu einer bestimmten Grenze gebracht werden muß.

Zur Verlangsamung der Bewegungen der Protisten gebrauchte ich die schleimig-kolloidalen Medien. Gelatine stellt sich zu diesen Versuchen als ein nicht völlig geeignetes Medium heraus; obgleich die schwach saure Reaktion der Gelatinelösung leicht in eine schwach alkalische gebracht werden kann, ist es äußerst schwer, wie es schon in dem speziellen Artikel hervorgehoben wurde (19), die nötige

Konsistenz zu erhalten. Die schleimigen Medien leisten hierbei unersetzliche Dienste. Zu 5—8 ccm Kultur mit großem Infusoriengehalt wurden einige Tropfen schwacher Neutralrotlösung hinzugefügt, indem die Kultur mit einem feinen Glasstäbchen gleichmäßig umgerührt wurde: ferner wurde auf den Boden des Probiergläschens eines der schleimigen Stoffe öfters Lichen Caragaheen in ziemlich bedeutender Quantität zur Erhaltung eines relativ steifen, schleimig-kolloidalen Mediums (Medium sirupoidale et colloidale) gebracht. Nach $^1/_4$—$^1/_2$—1 Stunde befand sich im Probiergläschen eine große Quantität vital gefärbter Infusorien, deren Bewegungen gleichmäßig verlangsamt, aber frei waren. Solche Infusorien aus ein und demselben Probiergläschen wurden zu Versuchen nur im Laufe der ersten 2—3 Tage gebraucht; gewöhnlich wurden aber die ferner dargelegten Versuche an Infusorien aus schleimigen Medien während der ersten Stunden der Färbung angestellt. Der Charakter der Färbung blieb in ähnlichen Fällen derselbe, nur ihre Intensität war schwächer. Die Nahrungsvakuolen erscheinen sogar in zart violetter, manchmal auch in violett-rosa Nuance, die feinen Körnchen waren nicht intensiv violett, sondern blaß rosa-violett gefärbt.

Tropfen mit Protisten wurden in eine Kammer zwischen stufenförmige Kaolinelektroden oder Thonstreifen (diese Zeitschr., Bd. 4, p. 298) oder zwischen die Enden der Thonfadenelektroden gebracht; in äußerst seltenen Fällen wurden Platinelektroden angewandt. Die Tropfen lagerten sich gewöhnlich in der Form eines dünnen Brückchens zwischen den Elektroden und bildeten eine freie Oberfläche. Verhältnismäßig selten (bei starken Vergrößerungen) wurden letztere mit einem Deckglase bedeckt. Die Kammer und die Elektroden befanden sich in einem Apparate (s. dritte Mitteilung von den Wimpern), welcher ein gewisses Infusorium zu jeder Zeit an den verschiedensten Stellen der Kammer zu beobachten ermöglicht.

Der konstante Strom wurde von einer Dynamomaschine oder von einer Batterie aus 40 Zink-Kohle-Elementen abgeleitet; in den Stromkreis wurde ein Galvanometer und ein Kompressionsrheostat eingeschaltet. Frequente Induktionsschläge wurden von einem mit Accumulatoren von 2—4 Volt verbundenen Schlittenapparat erhalten.

Der bestimmte Grad der Färbung der Protisten, die Gleichmäßigkeit der Verlangsamung ihrer Bewegungen, der Ueberfluß eines gleichartigen Materials und die Möglichkeit einer anhaltenden Beobachtung ein und desselben Protisten sind die vier zum Erfolge der Versuche wesentlich nötigen Bedingungen.

III.

1. Es ist schwer zu erreichen, daß sämtliche Infusorien des Mediums oder Tropfens vollkommen gleich gefärbt sind. Zur Beobachtung wird ein verhältnismäßig schwach gefärbtes Infusorium gewählt.

Das Auge folgt dem sich orientierenden und der Kathode zuschwimmenden Paramaecium. Die Körperform bleibt unverändert und schon nach 0,5—1—2—3 Minuten bemerkt man, daß der Ton der Färbung blasser wird, die violette Nuance nicht so schroff hervortritt, auch scheint das ganze Infusorium etwas heller geworden zu sein. Bei aufmerksamerer Betrachtung erweist es sich, daß die violett gefärbten Nahrungsvakuolen erst eine violett-rosa Nuance, d. h. eine solche, in der die violette Farbe vorherrscht, annehmen; bald aber erscheint das Rosa als vorherrschend und die Nahrungsvakuolen sind nach 1—3 Minuten Stromeinwirkung blaß rosa-violett gefärbt. Die Färbung sämtlicher feinen Einschlüsse und Körnchen wird sehr bald bedeutend blasser und letztere gehen gleichfalls ins Rosa-violette über; die feinen Körnchen bekommen sogar eine blaßrosa Nuance. Kurz, die Intensität der violetten Farbe nimmt im allgemeinen ab, die Zahl der noch violett und violett-rosa gefärbten Vakuolen und Einschlüsse ist jetzt bedeutend kleiner geworden. Letztere sind im Entoplasma und unter anderen ihnen ähnlichen, blaß gewordenen Bildungen zerstreut und scheinen jetzt im Vergleich mit dem übrigen Entoplasma mit mehr Kontrast gefärbt, infolgedessen das Entoplasma selbst heller erscheint. Dieses anscheinende Aufhellen des ganzen Protisten hängt von der verminderten Zahl der intensiv violett und violett-blaßrosa gefärbten Gebilde und insbesondere der feinen Körnchen ab, die ziemlich rasch, schon nach einigen Sekunden, eine solch blaß-rosa Nuance annehmen, daß ihre Färbung wenig zu unterscheiden ist und mit dem Ton des übrigen Protoplasmas verfließt.

Die anderen Infusorien werden ebenfalls etwas heller, d. h. die Intensität der violetten Farbe nimmt ab und das Rosa-violette wird vorherrschend. Beim Vergleich des allgemeinen Tones der Färbung sämtlicher letzten Protisten mit den Protisten desselben Mediums, die sich in ähnlicher Kammer ohne Stromeinwirkung befanden, bestätigt das Auge leicht diesen Unterschied (Taf. 4, Fig. 1 und 2). Diese Versuche sind der Methodik nach äußerst schwer; sie verlangen ein an Beobachtungen gewöhntes Auge; wenn aber die erste Färbung nicht sehr intensiv war, so ist das Vorhandensein der

Veränderungen während der Durchströmung für Jedermann außer Zweifel.

2. Man öffnet den Strom und folgt stets demselben Paramaecium, welches während der Stromeinwirkung beobachtet wurde. Dasselbe schwimmt jetzt von der kathodischen Elektrodenwand weg und bewegt sich in der Kammer bald nach der einen, bald nach der anderen Seite hin. Hier und da beginnen im Entoplasma feine, zuerst violett-rosa, ferner violett-blaßrosa und zuletzt violett gefärbte Körnchen hervorzutreten. Die Nahrungsvakuolen gehen ebenfalls mehr und mehr ins Violette über. Ziemlich bald nach dem Oeffnen des Stromes wird bei sämtlichen Protisten das normale Violett-rosa und sogar der violette Ton der Färbung der Einschließungen und Vakuolen vorherrschend. Auf diese Weise findet die Wiederherstellung des früheren Charakters der Färbung verschiedener Bildungen im Entoplasma der Paramäcien statt.

3. Besser ausgesprochene Veränderungen werden hervorgerufen bei Durchströmung mit 0,7 MA. Der Beobachtung wird kein intensiv gefärbtes Paramaecium unterzogen. Die Körpergestalt wird oval. Die Wimpern der vorderen Kathodenhälfte arbeiten schlaff extensorisch, während die der hinteren Hälfte energische flexorische Schläge vollbringen; das Paramaecium schwimmt ziemlich langsam der Kathode zu. Die Färbung der Infusorien verändert sich merkbar schon bald nach der Stromschließung. Der in normalem Zustande vorherrschende violette Ton wird jetzt minder intensiv und bald wird das Stadium des violetten Tones durch das zweite Stadium des blaßrosa-violetten Tones ersetzt, wobei die rosa Nuance, welche bei dieser Stromstärke deutlicher und der Zeit nach früher als in vorgehenden Versuchen hervortritt, vorherrschend ist. Die Zahl der violett und violett-blaßrosa gefärbten Einschlüsse und Vakuolen nimmt jetzt ab; in den übrigen Einschlüssen und Vakuolen kommt die blaßrosa Nuance deutlicher zum Ausdruck; die Färbung einiger kleiner Vakuolen geht, anstatt ins Violett-rosa, ins Rötlich-rosa über, wodurch sich dieselben scharf von den Vakuolen des ruhigen Zustandes unterscheiden; die feinen Körnchen und Einschlüsse verlieren völlig die violett-rosa Färbung und bekommen sogar eine gelbliche Nuance. Das ist schon der Moment des Ueberganges ins dritte Veränderungsstadium der Färbung der Protisten bei der Reizung durch den elektrischen Strom.

Am Ende des zweiten Stadiums unterscheiden sich die feinsten Körnchen und Einschlüsse der Färbung nach sehr wenig von dem sie umgebenden Entoplasma und ihre Färbung ist dann äußerst

schwer zu charakterisieren. Bei anhaltender Stromeinwirkung beginnen einige derselben eine gelblichbraune Nuance anzunehmen und treten von neuem auf dem blaßgelben Grund des Entoplasmas hervor. Kleine Einschlüsse und einige Vakuolen beginnen gleichfalls eine gelbliche Nuance zu bekommen und deren Färbung nimmt jetzt einen komplizierteren Charakter an. In dem Ton der Färbung herrscht die gelbliche, zuweilen ins Braungelbe übergehende Nuance vor. Nach und nach beginnt das dritte Stadium der Färbung bei Einwirkung des elektrischen Stromes: das Auftreten der dunkelgelblichen oder braungelben Nuance (Tafel 4, Fig. 3).

4. Um das dritte Stadium deutlich zu beobachten, muß die Stromstärke nochmals gesteigert werden (1,0—2,0 MA). Der Versuch wird wieder an frischen Objekten angestellt. Das Protist nimmt eine birn- oder kugelförmige Gestalt mit einem Zipfel am hinteren Anodenende an; das Paramaecium dreht sich an ein- und derselben Stelle. Das Auftreten der dunkelgelben Nuance wird ziemlich bald sogar in großen Vakuolen bei so stark veränderten Infusorien sichtbar. Die Stromstärke wird allmählich mittels Rheostaten gesteigert und darf nicht zu groß sein, um das Zerplatzen des Ektoplasmas zu vermeiden (Taf. 4, Fig. 3). Das Stadium der dunkelbraunen Nuance wird jetzt vollständig deutlich. Zum Vergleich dienen, wie immer, ruhige Infusorien aus demselben schleimig-kolloidalen Medium, die in eine ähnliche Kammer gebracht sind. Der Unterschied ist erstaunlich deutlich. Der den ruhigen Zustand der Paramäcien charakterisierende normale violette Ton ist jetzt fast gar nicht zu finden, nur einige Vakuolen und Einschlüsse behalten die schwache violette Nuance; die meisten Vakuolen und Einschlüsse nehmen eine rosa-violette Färbung mit gelblicher Nuance an; die wenigsten Einschlüsse und nur einige von den Vakuolen und feinsten Körnchen sind braungelb gefärbt. Zu ausführlichen Beobachtungen wird die Linse B durch D und sogar F ZEISS ersetzt. Diese Beobachtungen sind am besten in sehr steifen Medien (Medium colloidale) aus Gummi Tragacanthae und Semen cydoniae anzustellen.

5. Der Strom wird geöffnet. Wird der Versuch bei einer Stromstärke unterbrochen, die noch keine scharfen Veränderungen in der Konfiguration der Paramäcien hervorbringt, so nehmen dieselben ziemlich rasch ihre anfängliche Gestalt wieder an, der allgemeine Ton der Färbung wird ziemlich bald normal bei allmählichem Uebergange der gelblichen Färbung ins Rosa-violette, ferner ins Violett-rosa, Violett-blaßrosa und endlich hier und da ins Violette; zuletzt stellt sich als vorherrschend wieder der violette Ton von verschiedener

Intensität heraus. Bei starken Strömen geht diese Wiederherstellung der normalen Färbung nicht so rasch vor sich und nicht alle Objekte nehmen ihre anfängliche Gestalt an, die kugelförmig mit einem Zipfel am Hinterende des Körpers gewordenen Protisten gehen zu Grunde. Die meisten aber nehmen, wie bereits gesagt, ihre normale Gestalt an, folglich werden die beschriebenen Erscheinungen an lebensfähigen Objekten bei ziemlich starker Reizung durch den elektrischen Strom wahrgenommen.

6. Frequente Induktionsschläge rufen dieselben Veränderungen in der Färbung der Körnchen, Einschlüsse und Vakuolen im Entoplasma hervor. Der Anfang dieser Aenderungen wurde zuweilen bei 19—18 cm Spiralenabstand wahrgenommen, von denen die primäre mit 2 V. verbunden war. Bei Thonelektroden (15 × 18 × 1 mm) verloren die normal gefärbten Einschlüsse und Vakuolen ihre intensiv violette Farbe bei 13—12 cm; in 2—5 Sek. nach der Einwirkung frequenter Induktionsschläge wurde anscheinend das ganze Entoplasma heller, die groben Vakuolen bewegten sich zur Mitte des Körpers hin; nach 5—10 Sek. trat ein allgemeiner blaßrosa Ton hervor, ferner konnte auch eine gelbliche Nuance wahrgenommen werden, die übrigens bei 10 cm Spiralenabstand bei ein wenig veränderter Körperform sich zeigte. Nach Unterbrechung der Einwirkung frequenter Induktionsschläge nahm die Färbung des Entoplasmas der Protisten ihr gewöhnliches Aussehen an.

7. Bei den zu Grunde gehenden Objekten wird ein durchwegs verschiedenes Bild wahrgenommen. Hierbei ist 1) eine rasche und 2) eine langsame Zerstörung des Körpers des Protisten zu unterscheiden. Zusammenhängend damit werden zwei Haupttypen der Veränderungen in der Färbung der Paramäcien in schleimigen Medien wahrgenommen.

Den ersten Typus bilden die Infusorien, deren Ektoplasma unter der Einwirkung einer starken Reizung plötzlich zerplatzt, während das Entoplasma allmählich in das umgebende schleimige Medium herausgepreßt wird; die mit demselben ausgepreßten Vakuolen nehmen äußerst rasch eine gelbliche Nuance an, welche lange unverändert bleibt und ferner nach einer ziemlich langen Zeit farblos wird.

Die Veränderungen des zweiten Typus werden an Paramäcien bei langsamem Absterben in sehr steifen Medien aus Gummi Tragacanthae und Semen cydoniae wahrgenommen, in welchen die Lebenstätigkeit und die Erregbarkeit derselben geschwächt wird (19). Sie hören sehr bald auf, auf den Strom zu reagieren, bleiben in homodromer Lage stehen, arbeiten schlaff mit ihren müden Wimpern und

gehen langsam, ohne sich zu bewegen, zu Grunde. Ihre Körpergestalt ist im Anfange wenig verändert. Im Innern des Entoplasmas werden folgende prämortale Erscheinungen wahrgenommen; außer den violett oder violett-rosa gefärbten Einschließungen und Vakuolen wird das ganze Entoplasma im hinteren Anodenteile diffus schwach violett-rosa gefärbt, die vorherrschende violette Nuance verliert sich und geht ins Rötlich-violette über, während in der hinteren Körperhälfte der rötlichrosa Ton mit nur geringer Beimischung von Violett zum Ausdruck kommt. Die Vakuolen pulsieren äußerst selten: die Arbeit der Wimpern bleibt progressiv stehen und sie zerfallen von vorn nach hinten, d. h. von dem kathodischen Vorderende zum hinteren Anodenende. Der Körper nimmt eine ellipsoidale Gestalt an, deren Längsachse kürzer und kürzer wird. Die pulsierenden Vakuolen dehnen sich stark aus, am Hinterende des Körpers sind nur einige noch nicht zerfallene Wimpern, die sich schlaff und ziellos bewegen. Das Gebiet der diffusen Färbung nimmt nach hinten ab, jetzt ist dieselbe fast ausschließlich im Ektoplasma konzentriert. Die Einschließungen und Vakuolen nehmen allmählich eine rosa Nuance mit gelblicher Beimischung an; im hinteren Gebiet des Körpers wird allmählich ohne jegliche Ordnung nach allen Richtungen der Inhalt der Trichocysten herausgepreßt; die Schicht der Trichocysten kommt immer schwächer und schwächer zum Ausdruck, welcher Prozeß sich successiv von hinten nach vorn ausbreitet. Zuletzt ist nur hier und da im kathodischen Vorderteil eine stäbchenartige Durchrieselung dieser Schicht bemerkbar. Gleichzeitig mit der Verminderung des Gebietes der diffusen Färbung beginnen im Ektoplasma, hauptsächlich in der kathodischen Vorderhälfte, gelbliche Körnchen hervorzutreten und die hierher gerückten Vakuolen bekommen eine gelbbraune Färbung. Die Ektoplasmaschicht ist beim hinteren Anodenende, wo der Zerfall des Körpers des Protisten beginnt, wenig sichtbar, das Entoplasma zerfließt; noch vor dem treten hier und da hyaline Bläschen hervor, die deutlich gelbbraun gefärbten Vakuolen sind in der vorderen, noch nicht zerfallenen Körperhälfte konzentriert.

Somit wird das Bild der prämortalen Veränderungen durch folgende Momente charakterisiert: das Wimpertegument stirbt allmählich von vorn nach hinten, von der Kathode zur Anode ab, die Kontraktion des Ektoplasmas breitet sich entgegengesetzt von hinten nach vorn aus. Der Körper des Protisten verschlingt das Wasser aus dem umgebenden Medium und quillt auf; in dem Entoplasma tritt eine diffuse Färbung auf, die zuerst durch eine sauere, ferner durch eine neutrale Reaktion der hinteren Anodenhälfte charakterisiert

wird. Die Körnchen der vorderen kathodischen Hälfte nehmen eine gelbbraune Färbung an, wie auch die hierher gerückten Vakuolen (alkalische Reaktion). Somit hat das Bild der prämortalen und postmortalen Färbungsänderungen keine Aehnlichkeit mit den bereits beschriebenen vitalen Aenderungen der Entoplasmabildungen, die nach Unterbrechung der Reizung von neuem ihre normale Färbung annehmen.

8. Sämtliche erhaltenen Resultate der Aenderung der vitalen Färbung der Protisten beweisen, daß den Erregungserscheinungen der Protisten bei einer Durchströmung der Kultur irgendwelche chemische Aenderungen im Entoplasma folgen. Privatdozent ZYKOFF, Spezialist in der Biologie der Protisten, kontrollierte liebenswürdigst diese Versuche und konstatierte sämtliche drei beschriebenen Stadien der Färbungsänderungen an Paramäcien beim Galvanotropismus. Die Bedeutung der entdeckten Tatsache würde keineswegs minder sein, wenn auch die Aenderungen in der Färbung der Entoplasmabildungen verhältnismäßig selten zu beobachten wären. Sogar einzelne positive Resultate sind von größerer Bedeutung als mißlungene Versuche. Schon ein einziges positives Resultat, das auf irgendwelche, im Protoplasma vorgehende Aenderungen hinweist, nötigt uns, die Erscheinung näher zu studieren, die Ursache der negativen Resultate zu finden und die Versuchsbedingungen zu erläutern, unter denen die chemischen Aenderungen im Entoplasma der Protisten bei der Reizung durch den elektrischen Strom am besten konstatiert werden.

9. Ich unterlasse die ausführliche Beschreibung der von mir noch ungenügend untersuchten Veränderungen in der Färbung der Entoplasmabildungen bei Spirostomum ambiguum und Stylonychia mytilus. Es möge nur betont werden, daß auch bei S p i r o s t o m u m der violett-blaßrosa Ton bei der Einwirkung eines Stromes von 0,6—1,0 MA in ein Blaßrosa übergeht. Dabei wird jedoch das Spirostomum kathodisch-galvanotropisch und dessen Körper verändert infolge der Erregung der Myoneme ein wenig seine Form. Das Entoplasma wird braun, was die Beobachtung beeinträchtigt. Nach Unterbrechung der Erregung durch den konstanten Strom geht der rosa Ton von neuem in Violett-rosa über. Bei der Einwirkung starker Ströme, wenn an dem Anodenende des Körpers des kontrahierten Spirostomums der Zerfall beginnt, bekommen die ins umgebende Medium gelangten Entoplasmakörner ziemlich schnell eine gelbbraune Färbung — postmortale Aenderungen. S t y l o n y c h i a m y t i l u s gibt eine charakteristische Reaktion; bei demselben kann gut das dritte Stadium, das Auftreten der gelbbraunen Nuance, beobachtet werden.

10. Bei ferneren Untersuchungen wird es vielleicht gelingen, einen empfindlicheren Indikator der chemischen Veränderungen im Protoplasma der Protisten zu erfinden. Ich bediente mich zu diesem Zwecke nicht nur des Neutralrots, sondern auch einiger anderer Farben; hier erwähne ich nur die mit Phenophtaleïn erhaltenen Resultate. Die Versuche wurden an Süßwasserparamäcien und an Euplotes charon aus Meerwasser angestellt. Zu einigen Kubikcentimetern dieser Kulturen wurde Phenolphthaleinlösung in 0,5-proz. $NaCO_3$ hinzugefügt und auf den Boden des Probiergläschens wurde wie sonst ein Zweig von Algae Caragaheen gebracht. Bisher wurden nur wenige Versuche angestellt, und nur einige derselben, die wenigsten, gaben ein positives Resultat.

Bei den Süßwasser-Paramaecium caudatum gelingt es nur zuweilen, während der Durchströmung die rosarote Färbung einiger kleiner Körnchen des Entoplasmas wahrzunehmen, was vor der Stromeinwirkung nicht zu bemerken war.

Bessere Resultate geben die Meerwasser-Euplotes charon, die sich als äußerst geeignete Objekte zu diesen Zwecken herausstellen und zuweilen erstaunliche Resultate geben. Das Protoplasma dieser Protistengättung ist völlig durchsichtig wie Glas. In normalem Zustande sind in demselben die mit Phenolphthalein gefärbten Teilchen kaum sichtbar. Bald nach Stromschließung beginnen allmählich auf dem hellen, durchsichtigen Grunde des Protoplasmas hier und da kleine, kugelförmige Körnchen hervorzutreten, die zuerst schwach blaßrosa und später rötlich gefärbt sind (Taf. 4, Fig. 5). Der Kontrast zwischen dem eben erwähnten Zustande und dem der Ruhe ist erstaunlich. Diese Versuche mit Phenolphthalein weisen nochmals darauf, daß die Reaktion einiger Protoplasmabezirke bei der Stromeinwirkung alkalisch wird. Allerdings stehen die bei Versuchen mit Phenolphthalein erhaltenen Resultate einzeln da, aber sie sind dermaßen überraschend, daß sie in Betracht gezogen werden müssen. Ich kann noch nicht sagen, worin die Ursache der mißlungenen Versuche mit diesem Indikator liegt und welches die zur Erhaltung positiver Resultate nötigen Bedingungen der Versuchsanordnung sind.

11. Von dem Verhalten der sogenannten Basalkörper der Paramäcien kann nichts Positives gesagt werden. Es gelang mir nicht, die Polarität der Veränderungen, d. h. den Beginn der Lokalisation des Prozesses gegen die Körperpole des homodrom zur Stromrichtung orientierenden Protisten wahrzunehmen. Meine Beobachtungen sind in dieser Hinsicht einander widersprechend. Zuweilen wurde das

Auftreten einer alkalischen Reaktion (Neutralrot und Phenolphthalein) zuerst in den im vorderen kathodischen Körperende verteilten Körnchen wahrgenommen; diametral-entgegengesetzte Resultate wurden jedoch bei den sich querteilenden Paramäcien erhalten. Letztere Individuen stellen sich zu diesen Zwecken als äußerst geeignete Objekte heraus. Bei Schließung des Stromes stellen sie sich mit ihrer Längsachse in dessen Richtung ein und schwimmen der Kathode zu; das Aufhellen des Protoplasmas solcher vital gefärbter Objekte, d. h. Schwächung des violetten und das Ueberwiegen des rosa Tones, begann gewöhnlich von dem anodischen Individuum, während im Entoplasma des kathodischen die violette Nuance noch vorherrschte. Jedoch irgendwelche Schlüsse kann man aus diesen Beobachtungen noch nicht ziehen.

12. Die subjektive Abstumpfung oder Verminderung der Empfänglichkeit kann die Quelle vieler Fehler sein, weil das müde Auge, das die Nuancen der Färbung nicht mehr unterscheidet, die im Entoplasma der Protisten vorgehenden Aenderungen übersehen kann. In Fällen einer scharfen Färbung der Protisten kann sogar ein erfahrenes Auge nicht behaupten, daß eine Schwächung der Intensität der Färbung stattgefunden hat. Gewöhnlich geben solche scharf gefärbte Protisten keine durch das Auge zu unterscheidenden Aenderungen, und die Beobachtungen solcher Objekte bei einer Reizung durch ziemlich starke Ströme, welche die Körpergestalt etwas verändern, führen zu negativen Resultaten.

Ohne uns in den Grund der Auflösung des Charakters dieser Veränderungen und der Erklärung der Details zu vertiefen, suchen wir uns in den erhaltenen Daten zu orientieren und vor allem über den allgemeinen Charakter der Veränderungen der chemischen Prozesse im lebenden Protoplasma bei der Erregung durch den elektrischen Strom uns bewußt zu werden.

Die Successivität des Ueberganges der violetten Farbe in die dunkelgelbe oder braungelbe weist darauf hin, daß die Basizität im Protoplasma (an einigen Stellen) ein wenig steigt. Die Aenderungen im Protoplasma sind aber dem Grade nach äußerst unbedeutend. Es ist deshalb verständlich, weshalb dieselben nur bei schwach gefärbten Protisten wahrgenommen werden können. Die Anwesenheit einer großen Quantität Farbe wirkt störend auf die Wahrnehmung von Veränderungen. Wie direkte Beobachtungen zeigen, ist der Grad der Aenderungen ganz unbedeutend, da nur die schwach gefärbten Entoplasmabildungen infolge irgendwelcher, mit der Steigerung der Alkalinität verbundenen Abweichung der Prozesse im Protoplasma

ihre Farbe ändern; die Intensität der violetten Färbung maskiert den schon eingetretenen Uebergang der Farbe aus einer sauren in eine neutrale und sogar vielleicht in eine alkalische; dadurch bleiben die schon vorgegangenen Aenderungen dem Auge unbemerkbar. Die geringe Steigerung der Alkalinität infolge der chemischen Prozesse im Protoplasma der Protisten verändert nur die schwach violette Färbung, insofern letztere rosa oder sogar gelbbraun wird. Der Uebergang der Reaktion der Einschlüsse und Vakuolen aus einer sauren in eine alkalische geschieht nicht plötzlich, sondern allmählich, wobei die Aenderungen eine ganze Reihe successiver Zwischenstadien erleiden. Der minimale Aenderungsgrad kann bei dieser feinen mikro-chemischen Methode nur bei schwachem Ton der vitalen Färbung des Protoplasmas der Protisten wahrgenommen werden.

IV.

1. Es muß noch hervorgehoben werden, daß die Ab- und Zunahme der Alkalinität nicht im Protoplasma selbst, sondern in den im Entoplasma befindlichen Körnchen, Einschlüssen und Vakuolen wahrgenommen werden, welche nach der Meinung einiger Protistologen tote und nicht lebende Teile des Protoplasmas sind. Das lebende Protoplasma nimmt keine Färbung an; die Mehrzahl ist geneigt, die Färbung der Einschlüsse und Vakuolen als eine einfache physikalische Erscheinung, als eine Absorption der im Wasser aufgelösten Farbe anzusehen. Für unsere Erörterungen hat diese Frage eine Nebenbedeutung; es ist vollkommen gleichgültig, ob das Neutralrot mit den Protoplasmastoffen chemisch verbunden ist oder nicht. Wichtig ist nur, daß dessen Anwesenheit in einigen Teilen des Entoplasmas ihre Reaktion charakterisiert und als Indikator der Aenderungen desselben nach dieser oder jener Seite erscheint. Allerdings ist der Inhalt der Nahrungsvakuole ein totes Material, aber die ihn einschließende Wandung, die als Membran zur Diffusion der verdauten Stoffe ins Entoplasma dient, ist eine lebenstätige Bildung; die ganze Vakuole lebt folglich, da sie in gewisser Weise funktioniert. Aus der Tatsache, daß die Aenderungen nur in eingeschlossenen Körnchen und Vakuolen wahrgenommen werden, läßt sich keineswegs die Folgerung ziehen, daß dieselben im übrigen Entoplasma nicht stattfinden. Es ist kein Grund, anzunehmen, daß der Strom chemische Abweichungen nur in den Vakuolen hervorbringt und im Entoplasma keine Aenderungen erzeugt. In dieser Hinsicht zeigen schon die direkten Beobachtungen, daß am frühesten und am schärfsten die feinsten gefärbten Entoplasmakörnchen ihre Reaktion ändern. Diese

Aenderungen, die als Resultat der Abweichung infolge der Elektrolyse der normalen chemischen Prozesse im Körper des lebenden Protisten erscheinen, müssen, wie man annehmen muß, zuerst im Protoplasma selbst und dabei sofort nach der Stromschließung beginnen. In der Färbungsänderung der Körnchen, Einschlüsse und Vakuolen des Entoplasmas sehen wir nur das Endresultat; der Prozeß selbst bleibt unbekannt; wir registrieren nur die Summe der Aenderungen auf Grund der Farbreaktion. Die veränderten Stoffe des lebenden Protoplasmas können mittels Diffusion auf die in ihr befindlichen toten Körnchen und den Inhalt der Vakuolen einwirken, deren Reaktionsveränderung demzufolge als eine Erscheinung zweiten Ranges angesehen werden kann. Deshalb gibt es keinen Grund, die Aenderungen nur in den Vakuolen und Einschlüssen zu lokalisieren: sie beginnen im ganzen Entoplasma.

2. Die Veränderung des Charakters der Färbung der Protisten bei der richtenden Einwirkung des elektrischen Stromes ist ein Resultat der elektrolytischen Prozesse im Innern des Protisten und nicht eine Folge der Diffusion der Lauge, deren Bildung im äußeren Elektrolyten nicht bewiesen ist (s. Dritte Mitteilung). Wenn sogar zugegeben wird, daß dieselbe an der Grenze des hinteren Anodenendes und des umgebenden Mediums entstehen kann, so würde die Reaktion der Protisten auf diese unmittelbare chemische Reizung schon eine andere sein und die Veränderung der Färbung, d. h. das Auftreten einer alkalischen Reaktion würde nur am Hinterende infolge der Diffusion des Alkali zu beobachten sein. Es muß dabei nicht vergessen werden, daß wir es mit einem lebenden Organismus zu schaffen haben, dessen Protoplasma natürlich diesem äußeren, schädlichen Einfluß des chemischen Agens einen Widerstand entgegensetzen kann; die oberflächliche Schicht des Ektoplasmas ist keine tote, sondern eine lebende Membran.

Die prämortalen Veränderungen der zu Grunde gehenden Objekte unterscheiden sich scharf, wie oben bereits dargelegt ist, von den Aenderungen der Reaktion des Entoplasmas bei den lebensfähigen Individuen. Die Bedingungen, unter denen fremde chemische Verbindungen in das lebende Protoplasma eindringen, sind noch wenig untersucht; und wie einerseits die Bildung von Alkali im äußeren Elektrolyten beim Galvanotropismus unbewiesen ist, so sind keine Anzeichen für deren Eindringen ins Entoplasma bei minimaler Bildung im umgebenden Medium vorhanden. Das Protoplasma der Protisten ist in chemischer Beziehung eine hoch komplizierte Zusammensetzung verschiedener Stoffe, die einen hohen osmotischen

Koeffizienten besitzen; nur den postmortalen Erscheinungen folgen aber Wasserabsorption aus dem umgebenden Medium und Aufquellen des Körpers des Protisten.

Erscheinungen der Reaktionsänderung der Färbung werden, wenn auch in schwachem Grade, schon bei normaler Gestalt der Paramäcien wahrgenommen, während bei unmittelbarer Einwirkung des Alkali, das dem Protoplasma der Protisten als Gift erscheint, zuerst sich die Körpergestalt bedeutend verändert, und erst später, nach einer ziemlich langen Zeitperiode, erhalten die Entoplasmabildungen des zu Grunde gehenden Protisten eine alkalische Reaktion. Wenn die unmittelbaren, das Vorhandensein der Aenderungen bei unveränderter Gestalt des Paramaeciums beweisenden Beobachtungen nicht wären, so könnten die Endveränderungen, die deutlich bei birnförmiger Gestalt des Paramaeciums (Taf. 4, Fig. 4) zu beobachten sind, als Postulat zu Schlüssen von dem Charakter der Anfangsveränderungen dienen; auch in diesen Fällen nimmt der Protist nach Unterbrechung der Reizung von neuem seine Gestalt an, und der Charakter der Färbung wird auch normal. Das alles beweist, daß die Veränderungen bei der Erregung durch den elektrischen Strom im ganzen Protoplasma des Protisten lokalisiert sind und daß sie, wie es angenommen werden muß, mit der Steigerung der Prozesse des Stoffwechsels zusammenhängen.

3. Ein der Wirklichkeit völlig entsprechendes Bild der Veränderungen der vitalen Färbung der Paramäcien unter der Einwirkung des elektrischen Stromes auf dem Papier darzustellen, ist eine äußerst schwierige Sache. Das Infusorium bleibt nicht an einer Stelle, es schwimmt der Kathode zu; um dasselbe im Beobachtungsfeld zu haben, war eine besondere, oben beschriebene Anordnung nötig; es ist daher unmöglich, die Färbung der Vakuolen und Körnchen im Moment der Stromeinwirkung, d. h. im Moment der Färbungsveränderungen, abzuzeichnen. Diese Augenblicke des kaum ausgedrückten Ueberganges einer Färbung in die andere sind äußerst wichtig; es fehlt jedoch die Zeit, dieselben sofort wiederzugeben; außerdem bilden die Färbungsänderungen, wie es eingehend in dieser Mitteilung hervorgehoben ist, äußerst feine, unbemerkbare Uebergänge, die auf dem Papier sehr schwer wiederzugeben sind; die Zahl der Nuancen ist eine große. Wäre ein allgemeines Bild nach dem Gedächtnis auf Grund des sämtlich Gesehenen aufzuzeichnen, so würde eine ganze Reihe successiver Uebergänge notwendig sein, welche die Chromolithographie kaum wiederzugeben im stande wäre.

Nichtsdestoweniger erklärt der natürliche Wunsch, eine, wenn auch nur annähernde Illustration der in dieser Mitteilung beschriebenen Aenderungen der vitalen Färbung der Protisten zu geben, den Anhang einer Farbentafel. Der Charakter der verschiedenen Färbung der Vakuolen und Körnchen auf der Tafel entspricht wenig der Wirklichkeit, gibt aber eine anschauliche Vorstellung von dem allgemeinen Aenderungsbilde. Es existiert gleichzeitig, wie es schon mehrmals erwähnt wurde, im Entoplasma ein und desselben Paramaeciums eine ganze Reihe Uebergänge, es herrscht nur der charakteristische Ton vor; in den auf dieser Tafel schematisierten Veränderungsstadien der vital mit Neutralrot gefärbten Paramäcien ist der dieses oder jenes Stadium charakterisierende Ton utriert.

Der normal-violette Ton der Fig. 1, der das Stadium der Ruhe charakterisiert, geht unter dem Einfluß einer anhaltenden Wirkung des elektrischen Stromes (konstanten Stromes und frequenter Induktionsschläge) zuerst in Rosa-violett (Fig. 2) und ferner in Gelbbraun (Fig. 3) über. Die Succession dieser Stadien ist auf den Figg. 1, 2 und 3 dargestellt. Es muß nicht vergessen werden, daß das Stadium der gelbbraunen Färbung am besten schon bei veränderter Körpergestalt des Paramaeciums (Fig. 4), d. h. bei der Einwirkung eines etwas stärkeren Stromes zu beobachten ist. Auf Fig. 5 sind die blaßrosaroten Bildungen im Entoplasma des Meerinfusoriums — Euplotes charon — dargestellt, die bei richtender Einwirkung des konstanten Stromes, bei der Färbung mit Phenolphthalein auftreten.

V.

1. Somit folgen der richtenden Einwirkung des konstanten Stromes oder frequenter Induktionsschläge auf vital mit Neutralrot gefärbte Protisten, hauptsächlich auf Paramaecium caudatum, die in schleimig-kolloidale Medien gebracht sind, Aenderungen in der Färbung der Entoplasmabildungen.

2. Diese Aenderungen gehen der Zeit nach langsam vor sich und werden durch folgende drei Stadien charakterisiert:

   a. Im Moment der Stromschließung wird das Stadium der Ruhe durch das Vorherrschen des mehr oder weniger intensiv violetten Tones der gefärbten Körnchen, Einschließungen und Vakuolen bestimmt.

b. Dieses Stadium wird bald durch das zweite ersetzt, wenn der allgemeine Ton der Färbung zuerst violett-rosa wird und ferner eine rosa, zuweilen gar eine rötliche Nuance annimmt.

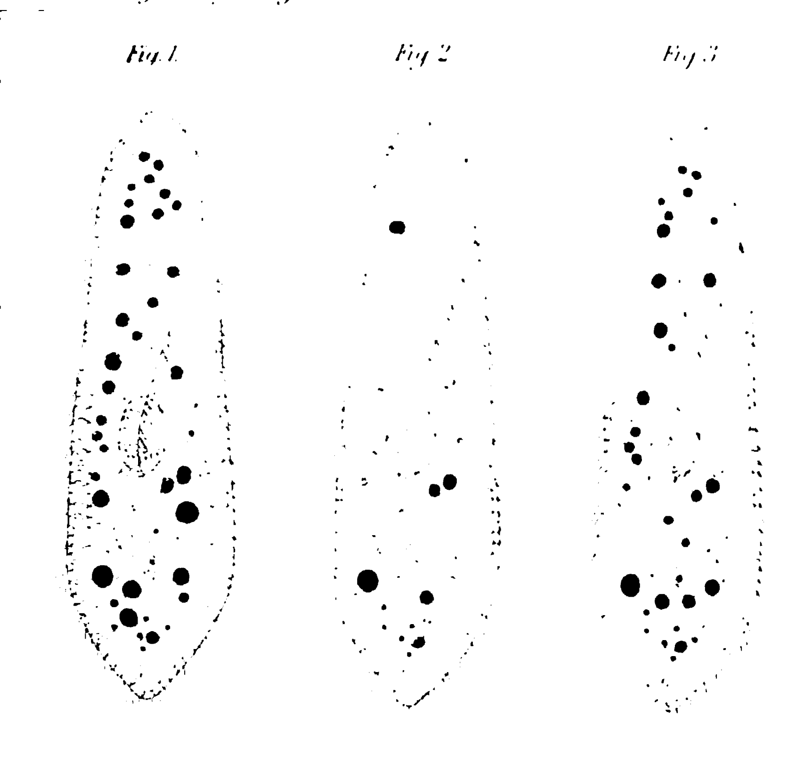
c. Das dritte Stadium wird durch starke Ströme hervorgerufen und besteht im Auftreten einer dunkelgelben oder braungelben Färbung, die als Beimischung zum blaßrosa-violetten Ton erscheint, in den meisten Körnchen und einigen Vakuolen.

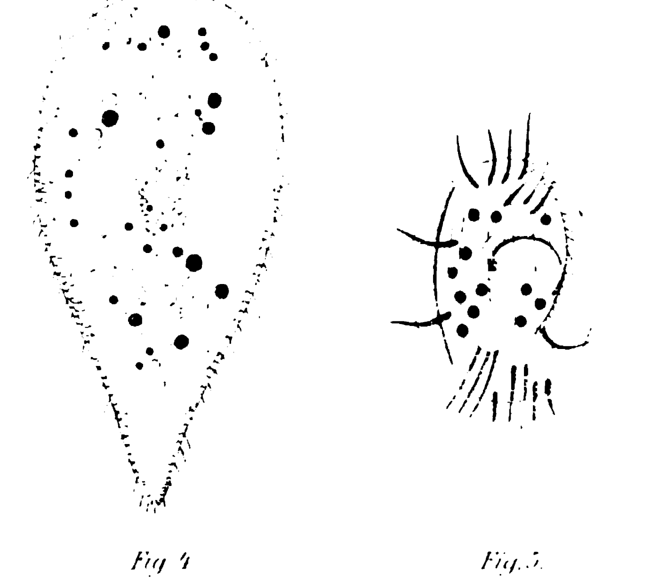
3. Diese bei Durchströmung zu beobachtenden Veränderungen verschwinden nach Unterbrechung der Einwirkung des Stromes und die Färbung der Entoplasmabildungen des lebenstätigen Protisten nimmt allmählich von neuem den normalen Charakter der Ruhe mit vorherrschendem violetten Tone an.

4. Die Allmählichkeit der Färbungsänderung mit dem Wechsel der drei Stadien, die durch den successiven Uebergang des violetten Tones ins Rosa und endlich ins Gelbe charakterisiert werden, weist darauf hin, daß der Erregungserscheinung der Protisten bei der Reizung durch den elektrischen Strom eine Veränderung der chemischen Prozesse im Entoplasma folgt, wobei die Alkalität der Bildungen ein wenig steigt; nach Unterbrechung der Reizung nehmen die Prozesse des Stoffwechsels ihren normalen Charakter an, wobei die gefärbten Einschließungen und Vakuolen eine saure Reaktion zeigen. Derselbe Charakter der Aenderungen wird mittels Phenolphthalein bei den Meerwasser-Euplotes charon konstatiert[1]).

Aus den in fünf Mitteilungen geschilderten Versuchen folgt das völlig bestimmte Ergebnis, daß die richtende Einwirkung des elektrischen Stromes bei den Ciliata des Süßwassers, der künstlichen und natür-

1) Vorliegender erster Teil (Galvanotropismus und Galvanotaxis der Ciliata) wurde vorgelegt am 18. Februar 1903 in einer Sitzung der Physiol. Abteilung der Kais. Gesellsch. von Freunden der Naturwissensch., der Anthropol. und der Ethnographie.


Fig. 1.
Fig. 2
Fig. 3


Fig. 4
Fig. 5.

lichen Salzlösungen eine gewisse aktive Reaktion der Vorwärtsbewegung bei flexorischen Schlägen fast sämtlicher Wimpern hervorruft, welche Reaktion durch innere Impulse, infolge der Abweichung des gewöhnlichen Gleichgewichts der Stromwechselprozesse in ihrem Protoplasma bedingt ist und welche von chemischen und physikalischen Hindernissen sich als unabhängig erweist.

Literaturverzeichnis.

1) Verworn, M., Die polare Erregung durch den galvanischen Strom. Arch. f. ges. Phys., Bd. 45, 1889, p. 1—36, Bd. 46, 1890, p. 267—303.
2) — Untersuchungen über die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den konstanten Strom. Arch. f. ges. Phys., Bd. 62, 1896, p. 415—450.
3) — Die polare Erregung der lebendigen Substanz durch den konstanten Strom. Arch. f. ges. Phys., Bd. 65, 1897, p. 47—62.
4) Kölsch, K., Untersuchungen über die Zerfließungserscheinungen der ciliaten Infusorien. Zool. Jahrb., Bd. 16, 1902, Heft 2, p. 273—422.
5) Wallengren, H., Zur Kenntnis der Galvanotaxis. Die anodische Galvanotaxis. Zeitschr. f. allg. Phys., Bd. 2, 1902, Heft 2, p. 341—384.
6) — Zur Kenntnis der Galvanotaxis. Eine Analyse der Galvanotaxis bei Spirostomum. Zeitschr. f. allg. Phys., Bd. 2, 1903, Heft 3—4, p. 516—555.
7) Reuss, F., Sur un nouvel effet de l'électricité galvanique. Mémoires de la soc. impér. des naturalistes de Moscou, T. 2, p. 327—337, Moscou 1809.
8) Ludloff, K., Untersuchungen über den Galvanotropismus. Arch. f. ges. Phys., Bd. 59, 1895, p. 525—554.
9) Stahl, E., Zur Biologie der Myxomyceten. Bot. Zeitung, 1884, p. 12.
10) Jensen, P., Methode der Beobachtung und Vivisektion von Infusorien in Gelatinelösungen. Biol. Centralbl., Bd. 12, p. 558.
11) Pearl, R., Reaction of Certain Infusoria to Electric Current. Amer. Journ. of Phys., Vol. 4, 1900, No. 3, p. 96—123.
12) Birukoff, B., Ber. des physiol. Inst. d. kaiserl. Universität zu Moskau, Bd. 4, Lief. 6, 1902 (russisch).
13) Jennings, H., Studies on Reactions to Stimuli in unicellular Organisms. V. On the Movements and motor reflexes of the Flagellata and Ciliata. Amer. Journ. of Phys., Vol. 3, 1900, No. 6, p. 229—260.
14) Dale, H., Galvanotaxis and Chemotaxis of Ciliate Infusoria. Journ. of Phys., Vol. 26, 1900—1901, p. 291—361.

15) PÜTTER, A., Studien über Thigmotaxis bei Protisten. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., Suppl.-Bd., 1900, p. 243—302.

16) JENNINGS, H., Studies on Reactions to Stimuli in unicellular Organisms. I. Reactions to chemical, osmotic and mechanical Stimuli in the Ciliata Infusoria. Journ. of Phys., Vol. 21, 1897, p. 258—322.

17) LOEB, J. und BUDGETT, S., Zur Theorie des Galvanotropismus. IV. Mitteilung. Ueber die Ausscheidung elektropositiver Ionen an der äußeren Anodenfläche protoplasmatischer Gebilde, als Ursache der Abweichungen vom PFLÜGERschen Erregungsgesetz. Arch. f. ges. Phys., Bd. 65, 1897, p. 518—534.

18) CARLGREN, O., Ueber die Einwirkung des konstanten galvanischen Stromes auf niedere Organismen. Arch. f. Anat. u. Phys., Phys. Abt., 1900, p. 49—76.

19) STATKEWITSCH, P., Zur Methodik der biologischen Untersuchungen über die Protisten. I. Methoden einer beständigen Kultur der Protisten. II. Neue Methode des Studiums des Baues und der Bewegungen der Protisten in lebendigem Zustande. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 5, 1904, p. 17—39 und russisch. — Berichte der kaiserl. Gesellsch. von Freunden der Naturwissensch., der Anthropol. u. Ethnogr., Bd. 48, Moskau 1903.

20) MOROCHOWETZ, L., Chemisch-physikalische Grundzüge der Untersuchungsmethoden im Gebiete der Biologie und der Medizin, Bd. 2, Moskau 1897 (russisch).

21) GUILLOZ, Dr. S. G. GAIFFE, Médecine générale. Paris, Novembre 1902.

22) BLASIUS, E. und SCHWEIZER, F., Ueber Elektropismus und verwandte Erscheinungen. Arch. f. ges. Phys., Bd. 53, 1892, p. 493—549.

23) ROESLE, F., Die Reaktion einiger Infusorien auf einzelne Induktionsschläge. Zeitschr. f. allg. Phys., Bd. 2, 1902, Heft 1, p. 139—168.

24) STATKEWITSCH, P., Ueber die Wirkung der Induktionsschläge auf einige Ciliata. Phys. Russe, 12 Janvier 1903, No. 41—45, p. 1—55.

25) QUINKE, G., Ueber die Fortführung materieller Teilchen durch strömende Elektrizität. POGGEND. Arch. f. Ann., Bd. 113, 1861.

26) WEYL, TH., Versuche über dipolar-elektrische Ladung materieller, in Wasser suspendierter Teilchen. Arch. f. Anat., Phys. u. wiss. Med., 1876.

27) SCHENK, FR., Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Protoplasmabewegung und Kontraktion. Arch. f. ges. Phys., Bd. 66, 1897, p. 241—284.

28) WALLENGREN, H., Zur Kenntnis der Galvanotaxis. III. Die Einwirkung des konstanten Stromes auf die inneren Protoplasmabewegungen bei den Protozoen. Zeitschr. f. allg. Phys., Bd. 3, 1903, Heft 1, p. 22—37.

29) REGNARD, P., Recherches expérim. sur les conditions physiques de la vie dans les eaux. Paris 1891.

30) Goldberger, H., Die Wirkung von anorganischen Substanzen auf Protisten. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 25, 1902, p. 503—581.
31) Loeb, J., Ueber den Einfluß der Wertigkeit und möglicherweise der elektrischen Ladung von Ionen auf ihre antitoxische Wirkung. (Vorläufige Mitt.) Arch. f. ges. Phys., Bd. 88, 1902, p. 68—78.
32) Schewiakoff, W., Mémoires de l'Acad. impér. des Sciences, T. 75, St. Petersbourg 1894.
33) Verworn, M., Psycho-physiologische Studien. Jena 1889.
34) Mouton, H., Sur le Galvanotropisme des Infusoires ciliés. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, T. 128, 1899, p. 1248.
35) Biedermann, W., Elektrophysiologie. Ergebnisse der Physiologie, herausgeg. von L. Asher u. K. Spiro. Jahrg. 1, Abt. 2, p. 169—196, Wiesbaden 1902.
36) Prowazek, S., Ueber Vitalfärbung mit Neutralrot. Biol. Centralbl., Bd. 17, 1897.

Einiges über die Bedeutung des Pigmentes für die physiologische Wirkung der Lichtstrahlen.

Vergleichend-physiologische Untersuchungen.

Von Prof. E. Hertel,

I. Assistenten der Jenaer Augenklinik.

(Der Redaktion zugegangen am 9. Dezember 1905.)

In meinen früheren Arbeiten (Bericht d. Ophthalmol. Gesellsch., Heidelberg 1903 und diese Zeitschr., Bd. 4, 1904, Heft 1) habe ich schon kurz darauf hingewiesen, daß sich bei meinen Versuchen über die Einwirkung von Licht auf den lebenden Organismus auch Veränderungen der Pigmentzellen konstatieren ließen. Zum genaueren Studium dieses Einflusses von Lichtstrahlen auf Pigmentzellen habe ich nun eine Reihe von neuen Experimenten angestellt, über deren bisherige Resultate ich kurz berichten möchte.

Als Objekt benutzte ich zur ersten Versuchsreihe Larven von Triton taeniatus. Ich ließ die Tiere in ein Zieglersches Kompressorium schlüpfen, dessen freier Raum durch Glasklötzchen in geeigneter Weise so weit verengert wurde, daß die Tiere an Bewegungen verhindert waren, ohne aber dem geringsten Druck ausgesetzt zu sein. Bei dauernder Durchströmung mit frischem Wasser gelang es ohne allzu große Schwierigkeiten, die Tiere in ihrem Behälter tagelang am Leben zu erhalten. Zugleich war die Beobachtung mit dem Mikroskop — meist mit Wasserimmersion (C. Zeiss D*) — außerordentlich bequem zu bewerkstelligen, nötigenfalls sogar mit Oelimmersion. Die schön verästelten, schwarzbraun bis tiefschwarzen Pigmentzellen waren besonders an den durchsichtigen Schwänzen leicht zu sehen. Ferner ermöglichte sich hier dadurch, daß die Zellen vereinzelt, durch pigmentloses durchsichtiges Gewebe getrennt lagen, bei genügender Verkleinerung des Strahlfeldes eine isolierte Bestrahlung bestimmter Pigmentzellen.

Die Bestrahlung selbst geschah wie bei allen meinen bisherigen Versuchen von unten her unter gleichzeitiger Beobachtung mit dem Mikroskop. Ueber die Versuchsanordnung im einzelnen verweise ich wieder auf meine erste Mitteilung (diese Zeitschr., Bd. 4, 1904). Die jeweilig auf ihre Wirkung zu prüfenden Strahlen waren vorher ihrer Wellenlänge und ihrer Intensität nach genau festgelegt (cf. diese Zeitschr., Bd. 5, 1905).

Alle Experimente wurden im Dunkelzimmer ausgeführt. Die Tiere wurden bei schwacher künstlicher Beleuchtung in das Kompressorium getan, unter dem Mikroskop eine für die beabsichtigte Untersuchung geeignete Stelle ausgesucht, die Kondensorlinse, welche das Bildchen der auf ihre Wirkung zu prüfenden Wellenlinie des Spektrums entwarf, wurde auf diese Stelle gerichtet und dann alles zunächst $^1/_2$—1 Stunde völlig verdunkelt. Darauf wurde die kleine Beleuchtungslampe des Apparates angestellt. Ihr Licht fiel von unten auf die zu bestrahlende Stelle, ihre Helligkeit war so gewählt, daß das Erkennen der Objekte möglich war, ohne daß aber irgendwelche Veränderung der Pigmentzellen, selbst bei langer Beobachtungsdauer durch dieses Licht hervorgerufen worden wäre. Ich habe mich von dieser Tatsache durch zahlreiche Kontrollversuche mit Sicherheit überzeugen können. Veränderungen an den Pigmentzellen traten erst ein durch Anstellen des Hauptstroms, welcher die Erzeugung der zu untersuchenden Strahlen bestimmter Wellenlänge besorgte.

Ich möchte hier noch als für alle Experimente gültig erwähnen, daß die Bestrahlung stets nur an der gewollten, streng begrenzten Stelle des Körpers stattfand, die im Bereich des durch den Kondensor entworfenen Bildchens der jeweiligen Wellenlinie lag — ein diffuses Mitbestrahlen anderer Körperteile, besonders z. B. der Augen, war bei allen Experimenten ausgeschlossen.

Für die Experimente mit U.V.-Licht benutzte ich wieder Strahlen von 280 $\mu\mu$ aus dem Magnesiumfunkenspektrum. Bei Einwirkung dieser Strahlen in einer Intensität = 510 Galvanometerausschlägen sah ich sehr bald, im Mittel schon nach 2—3 Minuten, eine deutliche Bewegung des Pigmentes eintreten, und zwar glaubte ich zweierlei Bewegungen unterscheiden zu können. Einmal zeigten die Körnchen, die sehr verschieden gestaltet waren, eine Art tanzende oder zitternde Bewegung, wobei sie sich öfters um sich selbst zu drehen schienen, so daß bald an dieser, bald an jener Seite ein winziger Reflex sichtbar wurde. Außerdem aber bemerkte man, daß die Körnchen entschieden ihre Lage im Gesichtsfeld änderten, und zwar schoben sie sich immer dichter aneinander in der Richtung

nach dem Zellkörper zu. Diese Strömung war nicht ganz gleichmäßig, sondern stellenweise schneller, stellenweise langsamer; es kam so zu kleinen Anhäufungen und knötchenartigen Verdickungen an den sich vorher ziemlich gleichmäßig verjüngenden Pigmentfortsätzen. Namentlich an den äußersten Enden traten solche rundliche Pigmenthäufchen öfter auf. Wenn die zum Zellkörper führende Lageverschiebung der Körnchen ihren Höhepunkt erreicht hatte, etwa nach 10—15 Minuten, so erschienen die Pigmentzellen in toto als abgerundete schwarze Körper. Die Körnchen selbst vibrierten noch, allmählich ließ auch diese Bewegung nach, die Zellen standen still. Gleichzeitig traten Veränderungen an den Epithelzellen auf: die schon früher beschriebene Quellung und Verschiebung der Zellen.

Unterbrach ich den Strom, ehe die vollständige Retraktion des Pigmentes eingetreten war, z. B. nach einer Strahlungszeit von 3 Minuten, so ging die nach dem Zentrum hinführende Bewegung des Pigmentes noch kurze Zeit weiter, dann aber machte sich entschieden eine entgegengesetzte Bewegung geltend, die Körnchen strömten ganz langsam wieder peripherwärts, die Fortsätze wurden wieder schlanker, die skizzierten rundlichen Pigmentanhäufungen verschwanden.

Ließ ich sehr starke U.V.-Strahlen (I = 1100 Galvanometerausschlägen) auf intakte, wohlausgebreitete Zellen einwirken, so sah ich fast sogleich das Bewegungsstadium beginnen, das Vibrieren der Körnchen und eine sich schnell vollziehende Verschiebung derselben nach dem Zellkörper zu waren zu erkennen, wichen aber schon nach kurzer Zeit einem Stillstand jeder Bewegung, und zwar in der jeweilig eingenommenen Stellung, ohne daß es vorher zu einer vollständigen Abrundung der Zelle gekommen wäre. Die Zellen waren offenbar durch die zu stark wirkenden Strahlen in ihrer Lebensfähigkeit gestört worden, wie sich auch am Epithel bei diesen Versuchen sehr bald schwerere Läsionen, welche zum Zerfall des Gewebes führten, konstatieren ließen.

Bei den Versuchen mit sichtbarem Licht bediente ich mich, wie auch früher, einer Dermolampe mit gekühlten Eisenelektroden, und zwar benutzte ich blaue Strahlen (440 $\mu\mu$) und gelbe Strahlen (558 $\mu\mu$). In einer Intensität = 490 resp. 510 Galvanometerausschlägen brachten beide Strahlensorten schon nach einigen Minuten ein deutliches Wandern der Pigmentkörnchen zentralwärts zustande, die Körnchen selbst zeigten dabei die schon erwähnten Eigenbewegungen; nach etwa einer Viertelstunde war das Pigment zu einem zusammengedrängten schwarzen, mehr oder weniger rund-

lichen Ballen vereinigt. Nach Aufhören der Strahlung trat dann eine Rückströmung des Pigmentes ein, die Fortsätze erschienen wieder pigmentiert und zart ausgezogen wie zu Beginn des Experiments.

Verdoppelte ich die Intensität der Strahlen (I = 1000 Galvanometerausschlägen), so war eine Beschleunigung der ganzen Bewegung deutlich erkennbar, es kamen Zellen zur Beobachtung, in denen nach 5–7 Minuten die Pigmentballung komplett war. Stellte ich die Strahlen ab, so trat auch hier die Rückströmung stets wieder auf.

Es dürfte sich aus der Skizzierung dieser Versuchsergebnisse ohne weiteres ersehen lassen, daß das Verhalten der Pigmentzellen gegenüber den verschiedenen Strahlen große Aehnlichkeit zeigte. Wir sahen bei den verwendeten U.V.- und bei den sichtbaren Strahlen in den geringeren Intensitäten, die aber bei allen drei Strahlenarten so gut wie gleich groß waren, eine zentripetale Bewegung der Pigmentkörnchen auftreten, welche bei allen drei Strahlenarten etwa nach einer Viertelstunde zur vollständigen Ballung des Pigmentes führte. Bei Verwendung der Strahlen höherer Intensitäten steigerte sich bei allen drei Strahlenarten die Schnelligkeit der Pigmentwanderung. Manchmal schien es mir, als ob unter den blauen Strahlen die Bewegung etwas kräftiger und schneller verlief als unter den beiden anderen, gleich starken Strahlenarten. Ob derartige feine Differenzen stets auffindbar sind, muß ich dahingestellt sein lassen, da ich leider unterlassen habe, regelmäßig mikrometrische Messungen über die Ortsbewegung der Pigmentkörnchen zu machen.

Dagegen machte sich in anderer Hinsicht ein Unterschied zwischen der Einwirkung der sichtbaren und unsichtbaren U.V.-Strahlen deutlich bemerkbar. Nach Sistierung der Einwirkung der blauen und gelben Strahlen ging die Pigmentwanderung stets auch nach längerer Einwirkung wieder peripherwärts zurück, die Zellen zeigten ausgebreitete Pigmentfortsätze. Bei den U.V.-Strahlen dagegen war das nur nach kurzdauernder Einwirkung der Fall, nach einer Bestrahlung von ca. 10—15 Minuten war die Ballung des Pigmentes eine dauernde, das Wiederauftreten der Fortsätze unterblieb. Sehr intensive U.V.-Strahlen bewirkten in 2—3 Minuten langer Einwirkung nach anfänglicher starker Anregung zur zentripetalen Bewegung eine schnelle Unterbrechung dieser Bewegung in dauernde Ruhelage des Pigmentes an seinem jeweiligen Standorte.

Ehe ich aber weiter auf diese Differenzen eingehe, möchte ich erst den Verlauf einer zweiten Versuchsreihe beschreiben, die

ich im Frühjahr 1905 während eines Aufenthaltes an der zoologischen Station in Neapel[1]) an verschiedenen Cephalopoden (Sepiola, Octopus, namentlich aber an Loligo vulgaris) anstellen konnte.

Die Tiere wurden in mit frischem Seewasser durchströmte Gefäße gesetzt und zwar in ein Dunkelzimmer, das durch eine abgeblendete elektrische Glühbirne (16 Kerzen) nur so weit erhellt war, daß man die Tiere beobachten konnte. Ich sah, daß sie sich nach kurzer Zeit in den Behältern ganz beruhigt und eine hellgrauweiße Färbung angenommen hatten, die Chromatophoren waren zusammengezogen und, wenigstens die größeren, als dunkle Punkte zu erkennen.

In einem allseitig verschlossenen schwarzen, auf seiner Unterlage drehbaren Holzkasten befand sich nun die Lichtquelle, deren Strahlwirkung auf die Tiere ich zu untersuchen vorhatte. Der Kasten hatte in der einen Wand eine spaltförmige Oeffnung, welche durch einen gutschließenden Metallschieber verschlossen werden konnte. Ich orientierte zunächst die auf ihre Wirkung zu prüfende Wellenlinie des spektralzerlegten Lichtes auf dieses Metallfensterchen, alles andere Licht wurde abgeblendet. Drehte ich das Fenster dem Tiere zu und öffnete es, so fielen nach Anstellung des elektrischen Stromes nur Lichtstrahlen von der gewünschten Wellenlänge auf das Tier. Auch hier war die Strahlzone scharf und nur auf eine kleine Stelle begrenzt, diffuse Bestrahlung des ganzen Tieres, vor allem auch das Mitbestrahlen der Augen war ausgeschlossen.

Zuerst ließ ich wieder U.V.-Strahlen (280 $\mu\mu$) aus dem Magnesiumfunkenspektrum einwirken. Sehr bald nach Auftreffen dieser Strahlen schossen die Chromatophoren innerhalb der Strahlzone auf, diese wurde lebhaft braungelb oder braunrot gefärbt; nach kurzer Zeit der Einwirkung färbte sich auch das ganze übrige Tier, es wurde dabei unruhig und entzog sich durch Fortschwimmen der Einwirkung der Strahlen. Am lebhaftesten und schnellsten war die Reaktion bei Loligo. Die lokale, gelbbräunlichrote Färbung im Strahlbezirk trat fast sofort nach Anstellen des Stromes ein, gleich darauf aber begannen die Tiere unruhig mit den Mantelflossen zu schlagen und schossen unter lebhafter Verfärbung des ganzen Körpers davon. Sie kamen nur langsam, nachdem sie in aufgeregtester Weise das Wassergefäß wiederholt durchquert hatten, wieder zur Ruhe.

Von sichtbarem Licht verwendete ich, wie auch bei den

1) Cf. diese Zeitschr. Bd. 5, 1905, Heft 4, p. 535.

Triton-Experimenten, blaue Strahlen (440 $\mu\mu$) und gelbe Strahlen (558 $\mu\mu$) aus dem Spektrum der Dermolampe. Nach Applikation dieser Strahlen trat besonders schön an jungen Loligo-Exemplaren eine unverkennbare Differenz in der aufschießenden Färbung je nach der Wellenlänge der auffallenden Strahlen ein. Ließ ich die kurzwelligeren blauen Strahlen einwirken, so gerieten zunächst die gelben Zellen in die bekannten zuckenden Bewegungen, nach und nach wurden die Ausbreitungsphasen immer länger. Erst geraume Zeit später fingen auch die violettroten Zellen an, sich zu bewegen. Bei den langwelligeren gelben Strahlen trat dagegen ausnahmslos die Ausbreitung gerade der violettroten Zellen zuerst auf, während die gelben Zellen ganz zurückblieben; erst viel später waren auch sie in deutlicher Expansion.

Eine Ausbreitung der Erregung der Zellen auf das ganze Tier wie bei den U.V.-Strahlen konnte ich niemals konstatieren. Ob ein Uebergreifen des Reizes von dem Strahlenbezirk auf kleinere Nachbargebiete stattfand, war schwer zu sagen, da ja die an sich sehr empfindlichen Tiere nie ganz ruhig liegen, sondern, wenn nicht aus anderen Gründen, zum mindesten bei den Atmungsbewegungen in der Längsachse leicht hin- und herpendeln, es war daher nicht gut möglich, genau die Grenze der Strahlzone festzuhalten. Ab und zu kamen auch während der Bestrahlung größere Bewegungen vor, mit denen sich oft auch Verfärbung des ganzen Tieres verband. Doch waren diese Erscheinungen nicht zu vergleichen mit der regelmäßig erfolgenden Flucht- und Verfärbungsreaktion bei den U.V.-Strahlen, vielmehr traten sie ganz regellos auf, die Bestrahlung mit dem blauen und gelben Licht war dazu nicht nötig und sichtlich auch nicht die Ursache, vielmehr waren sie als Folge irgendwelcher anderer zufälliger Reize aufzufassen.

Um diese Störungen ganz auszuschließen und die Reaktion der Pigmentzellen auf Bestrahlung bei völliger Ruhelage der Tiere eingehender prüfen zu können, was ja namentlich bei dem U.V.-Licht bisher ganz unmöglich gewesen war, stellte ich noch Experimente an toten Tieren an, bei welchen ja bekanntlich die Chromatophoren noch viele Stunden erregbar bleiben. Ich berücksichtigte dabei ausschließlich Loligo, weil dieser mir der ausgeprägten verschiedenen Färbung der Pigmentzellen wegen am geeignetsten für meine Versuche erschien. Die Tiere gehen in der Gefangenschaft ganz von selbst sehr bald zu grunde. Bestrahlung solcher abgestorbener Exemplare mit U.V.-Strahlen (280 $\mu\mu$) in derselben Versuchsanordnung wie bei dem lebenden Tiere, rief genau wie bei diesem

sofort eine Expansion der Pigmentzellen hervor. Es traten im Strahlbezirk lebhafte Zuckungen auf, denen erst nach einiger Zeit auch Bewegungen der Zellen der näheren Umgebung der Strahlzone folgten. Nach 5—10 Minuten langer Strahlwirkung erlahmten die Zellen innerhalb des Strahlbezirkes mehr und mehr, die Expansionsphase wurde länger, das Zusammenziehen der Zellen blieb schließlich ganz aus und die Zellen standen ausgebreitet still. Erst nach längerer Zeit erfolgte dann ein langsames Zusammenfallen der Zellen mehr oder weniger vollkommen, oft unregelmäßig. Ein Wiederaufblitzen der Zellen trat danach niemals wieder ein. Mir schien es, als ob die großen, bräunlichroten Zellen, welche sich häufig von einem Kranz von kleineren, violettroten umgeben finden, ganz besonders schnell erlahmten. Die auch in Bewegung geratenen Zellen in der Umgebung der Strahlzone behielten ihr lebhaftes Spiel lange Zeit fort, auch wenn innerhalb der Strahlzone schon jegliche Bewegung erloschen war.

Zu bemerken ist noch, daß es keinen nennenswerten Unterschied in dem Erfolge der geschilderten Experimente verursachte, ob die Tiere bald nach erfolgtem Ableben oder erst mehrere Stunden post mortem bestrahlt wurden, als schon die Reaktion auf andere, unter normalen Verhältnissen sehr lebhaft wirkende Reize, z. B. mechanischer Art, erloschen war.

Ließ ich sodann blaue und gelbe Strahlen auf abgestorbene Loligo-Exemplare einwirken, so trat wieder die schon angedeutete Differenz in der aufschießenden Färbung hervor. Es zuckten in ganz eindeutiger Weise auf die blauen Strahlen zunächst die gelben und auf die gelben Strahlen zunächst die violettroten Zellen auf. Am deutlichsten ließ sich das zeigen am Rande des Mantelschulpes, auch am Kopf zwischen den Augen war die Erscheinung ganz charakteristisch. Diese Stellen, namentlich die Seitenpartieen des Mantelschulpes, wurden unter blauem Licht zunächst fast rein gelb; die zwar vorhandenen, aber doch im Verhältnis zu den gelben hier in der Minderzahl sich findenden violettroten Zellen breiteten sich erst viel später und auch dann deutlich träger aus: die Zusammenziehungsphase überwog die der Ausbreitung, während bei den gelben Zellen gerade das Umgekehrte der Fall war. Wurden nun die entsprechenden Stellen an anderen Tieren, oder noch besser am selben Tier auf der anderen Seite mit gelben Strahlen belichtet, so traten gerade die relativ spärlich vorhandenen violettroten Zellen in lebhafte Aktion, die gelben ließen geraume Zeit auf sich warten. Es trat also die vorhin vorherrschende Gelbfärbung jetzt, namentlich anfangs

ganz zurück und erreichte auch später nicht den Grad wie unter der Blaustrahlung. Stets blieb bei beiden Strahlensorten die Reaktion lokal, und war noch auslösbar zu einer Zeit, wo z. B. mechanische Reize nicht mehr wirkten.

Ich möchte übrigens bemerken, daß ich auch mit weißem, unzerlegtem Licht, von dem aber die U.V.-Strahlen sicher abfiltriert waren, z. B. durch eine vorgeschaltete Glasplatte, deren Absorption spektroskopisch genau untersucht wurde, eine gewisse Differenz in dem Aufschießen zwischen den gelben und violettroten Zellen beobachten konnte; es kamen nach der Belichtung stets zuerst die violettroten und erst später die gelben Zellen. Ließ ich die U.V.-Strahlen miteinwirken, dann war der skizzierte Unterschied nicht deutlich zu erkennen, die Reaktion aller Zellen verlief so schnell, daß fast momentan alle Zellen expandiert erschienen.

Schließlich nahm ich noch eine Reihe von Experimenten an exzidierten Hautstückchen vor, die ich unter gleichzeitiger Beobachtung mit dem Mikroskop bestrahlte. Man kann bei einiger Vorsicht die Chromatophoren tragende Schicht unbeschadet der Reaktionsfähigkeit der Zellen ganz rein abpräparieren, so daß die Chromatophoren frei zu Tage liegen. Es war so eine exaktere Dosierung und Gleichstimmung der die Zellen treffenden Strahlen zu erreichen. Bei den bisherigen Experimenten war zwar die verwendete Intensität der Strahlen von Hause aus auch gleich, doch war es nicht möglich, sicher zu bestimmen, wieviel von der auftreffenden Intensität durch das Epithel aufgesogen worden war. Zugleich hoffte ich durch die Beobachtung mit dem Mikroskop über etwaige Einzelheiten, z. B. speziell über das Verhalten der Pigmentkörnchen, Aufschluß bekommen zu können. Die Hautstückchen wurden auf kleine, mit rundlichem Ausschnitt versehene Wachsrähmchen ausgespannt, die, um die Zellen vor Vertrocknung zu schützen, in flache, mit Seewasser gefüllte Schälchen gelegt wurden, deren Boden für Experimente mit U.V.-Licht aus Quarz bestand. Das Ganze wurde auf dem Objekttisch des Mikroskops befestigt und nun in ähnlicher Weise wie bei den Tritonlarven von unten her die Strahlung unter gleichzeitiger Beobachtung mit dem Mikroskop eingeleitet.

Verwendete ich U.V.-Licht (280 $\mu\mu$), so gerieten die jeweilig von den Strahlen getroffenen Zellen sofort in lebhafte Bewegung, die Ausbreitungsphase gewann schnell an Dauer, nach kurzer Zeit überwog sie vollständig und es erfolgte Stillstand der Zelle in Expansion. Eine Mitbewegung von Zellen außerhalb des Strahlfeldes, die etwa

auf irgendwelche Strahlenwirkung zurückzuführen gewesen wäre, konnte ich nicht konstatieren; ab und zu trat einmal ein Aufblitzen auch bei diesen Zellen ein, doch kam das auch ohne Strahlung vor, so daß es nicht zu vergleichen war mit dem schnellen Ausbreiten der Chromatophorenbewegung über den ganzen Tierkörper, wie wir sie bei Reizung des lebenden Tieres gefunden haben.

Die Beobachtung des Verhaltens der Pigmentkörnchen selbst war durch die namentlich im Anfang der Bestrahlung sehr unruhige Bewegung der ganzen Zelle infolge des Wechsels zwischen Ausbreitung und Zusammenziehung sehr erschwert. Doch konnte ich bei längerdauernden Expansionsphasen sicher eine Bewegung der Körnchen feststellen, die einen tanzenden, vibrierenden Charakter hatte und dadurch ganz an die bei den Tritonzellen beobachtete Bewegung der Pigmentkörnchen erinnerte. Ihre Lage im Gesichtsfeld schienen mir die Körnchen auch an dauernd expandierten Zellen noch zu ändern und zwar in dem Sinne, daß sich eine gewisse Strömung nach dem Zentrum der Zelle hin bemerkbar machte. Allmählich sistierten die Bewegungen der Körnchen unter der fortgesetzten Bestrahlung. worauf dann noch einige Zeit später ein meist langsames Zusammenfallen der expandierten Zelle eintrat, so daß zuweilen unregelmäßig gestaltete Pigmentkörper resultierten.

Die Applikation von blauen und gelben Strahlen in der gleichen Intensität wie die U.V.-Strahlen verursachte auch bei den exzidierten Hautstückchen die schon erwähnte Differenz in dem durch die Strahlung hervorgerufenen Aufschießen der Chromatophoren je nach ihrer Färbung: die blauen Strahlen ließen zuerst die gelben und die gelben Strahlen zuerst die violettroten Zellen aufzucken. Verdoppelte ich die Intensität, so trat der Unterschied noch deutlicher zu Tage, unter den sehr grellen blauen Strahlen standen die gelben Zellen schnell in langdauernder Expansion, während die violettroten noch zusammengefallen waren oder erst hie und da aufzuzucken begannen; umgekehrt war das Verhalten bei gelber Strahlung. Wechselte ich schnell mit den blauen und gelben Strahlen, so konnte ich auch ein entsprechend wechselseitiges Aufblitzen der gelben und violettroten Zellen erreichen, während die jeweilig schwächer erregten, also im ersten Falle die violettroten, und im zweiten Falle die gelben ganz zurücktraten.

Auch unter diesen Strahlungen konnte ich eine deutliche Bewegung an den Körnchen selbst wahrnehmen. Es zeigte sich wieder die vibrierende Eigenbewegung der Körnchen, die sich zum Teil um ihre Achse drehten. An den expandierten Zellen glaubte ich sodann

mit Sicherheit eine Art Strömung des Pigmentes nach dem Zellzentrum zu feststellen zu können.

Diese bei allen Experimenten an Loligo konstatierte auffällige Elektion der blauen und gelben Strahlen zwischen den gelben und violettroten Zellen veranlaßte mich, den Versuch zu machen, einige der Zellen spektroskopisch zu untersuchen, um womöglich einen Anhalt zu gewinnen über die Absorption des Lichtes durch diese Zellen.

Ich benutzte dazu Engelmanns Mikrospektrometer. Der Gang der Untersuchung war folgender. Die Zellen wurden zunächst belichtet und zwar so lange, daß sie in der eben beschriebenen Weise möglichst lange resp. dauernd expandiert blieben. Dann brachte ich das Präparat auf ein in geeigneter Weise bereitgestelltes Mikroskop, das mit Engelmanns Spektroskop armiert und zur sofortigen Ablesung der Vergleichswerte hergerichtet war. Auf diese Weise ließ sich die Absorption der Zellen ziemlich genau bestimmen. Ich fand als Durchschnittswerte von vielen Messungen folgende Zahlen. Für die violettroten Zellen begann die Absorption bei 60 μ, erreichte ihren Höhepunkt bei 55 μ und klang allmählich ab, so daß bei 48 μ etwa die beiden Farbentöne vollkommen gleich waren. Bei den gelben Zellen lag das Maximum der Absorption etwa bei 46 μ, die Absorption begann schon bei 50 μ und ging bis 38 μ. Entwarf ich schließlich das U.V.-Spektrum auf eine Uranglasplatte und brachte die ausgespannten Zellen in die Strahlen hinein, so wurde das U.V.-Licht sowohl von den gelben als von den violettroten Zellen in ganz gleicher Weise ausgelöscht, namentlich waren Strahlen von der Wellenlänge 280 $\mu\mu$ nicht imstande, auch bei hoher Intensität die Zellen zu passieren.

Es geht aus diesen Angaben deutlich hervor, daß die untersuchten Pigmentzellen auf sie fallendes Licht in ganz verschiedener Weise absorbierten; während U.V.-Strahlen von ihnen gleichmäßig ausgelöscht wurden, lagen die Absorptionsmaxima im sichtbaren Teile des Spektrums für die Zellen je nach ihrer Färbung nicht unwesentlich auseinander.

Daraus ergibt sich nun unmittelbar auch die Erklärung für die verschiedenartige Reaktion dieser Zellen auf die bei unseren Experimenten benutzten Strahlensorten. Die von allen Zellen vollkommen aufgenommenen Strahlen von 280 $\mu\mu$ brachten sehr schnell ein Aufzucken der Chromatophoren hervor, ohne daß irgend ein Unterschied nach ihrer Färbung zu erkennen gewesen wäre. Die benutzten

blauen Strahlen von 440 $\mu\mu$ lagen am nächsten dem Absorptionsmaximum der gelben Zellen bei etwa 460 $\mu\mu$. Diese nahmen also die blauen Strahlen am schnellsten und stärksten auf und wurden daher von ihnen auch am schnellsten erregt. Aus demselben Grunde war bei den gelben Strahlen zuerst die Bewegung in den violettroten Zellen zu sehen, deren Absorptionsmaximum bei etwa 550 $\mu\mu$ lag, also sehr nahe der Wellenlänge der verwendeten gelben Strahlung von 558 $\mu\mu$ kam.

Bei den Tritonzellen konnten wir eine derartige elektive Wirkung der Strahlen auf die Pigmentzellen nicht konstatieren; im Gegenteil, es mußte notiert werden, daß die Wirkung der gelben und blauen und auch U.V.-Strahlen auf die Zellen bei gleicher Intensität der Strahlung wenigstens anfangs eine gleiche war. Es dürfte das darin seinen Grund haben, daß die Tritonzellen schwarzes oder schwarzbraunes Pigment führten, das alle bei den Experimenten verwendeten Strahlen gleichmäßig absorbierte und so zur gleichmäßigen Wirkung veranlaßte.

Bei längerer Bestrahlung unterschied sich allerdings der Einfluß von den U.V.-Strahlen von dem der sichtbaren Strahlen durch größere Intensität der Wirkung. Während bei blauem und gelbem Licht selbst nach sehr ausgedehnter Einwirkung die Pigmentwanderung stets wieder peripher zurückging, blieb bei den U.V.-Strahlen nach längerer Einwirkung das Pigment dauernd geballt. Ferner bewirkte eine sehr hohe Intensität der U.V.-Strahlen schnell einen Stillstand jeglicher Bewegung, was bei den blauen und gelben Strahlen in gleicher Intensität nicht der Fall war. Bei Loligo sahen wir nach längerer U.V.-Strahlung die Zellen in Expansion still stehen und später langsam zusammenfallen, womit gleichzeitig alle Bewegungen abgeschlossen waren. Gleich intensive blaue und gelbe Strahlen hatten diese Wirkung nicht zur Folge, ich sah wohl auch ein Längerwerden der Expansionsphasen, selbst längerer Stillstand in Expansion trat ein, aber niemals ein Abschluß aller Bewegung durch eine allmähliche Zusammenziehung der Zellen.

Wir haben also bei den U.V.-Strahlen eine stärkere und tiefer in das Zellleben eingreifende Wirkung als bei den übrigen Strahlen. Wir sahen, wie ja schon bei früheren Experimenten (cf. diese Zeitschr., 1904, Heft 1, p. 21) auch hier auf eine längere Reizung durch U.V.-Strahlen den Erregungssymptomen die Lähmung folgen, die mit Sistierung aller Bewegung endete. Zur

Erklärung dieser unterschiedlichen Wirkung gegenüber den sichtbaren Strahlen möchte ich zunächst darauf hinweisen, daß die Bewegung der Chromatophoren bei den Cephalopoden bekanntlich dadurch zustande kommt, daß an dem das Pigment tragenden Teile der Zelle kontraktile Radiärfasern ansetzen, durch deren Kontraktion die Ausbreitung des pigmenthaltigen Zentrums der Zelle bewirkt wird. Wir haben also außer dem pigmenthaltigen Plasma noch solches, das nicht pigmenthaltig ist, das aber bei der Bewegung der Zelle ganz besonders in Betracht kommt. Bei Triton werden bei der Ausbreitung der Pigmentzellen nach manchen Autoren pseudopodienartige Fortsätze von den Zellen ausgesandt, die das Pigment mitnehmen, oder es existiert nach Ansicht Anderer (LISTER, BRÜCKE, BIEDERMANN, BALLOWITZ u. A.) eine Sonderung des Plasmas in zwei Arten, indem das eine pigmenthaltige in dem anderen pigmentlosen zu strömen vermag, ähnlich etwa wie bei der Körnchenströmung der Rhizopoden. Jedenfalls aber ist auch hier das Pigment in ein pigmentloses kontraktiles Plasma eingebettet. Ich konnte nun in einer früheren Arbeit (cf. diese Zeitschr., 1904, Heft 1, p. 21) nachweisen, daß U.V.-Strahlen von 280 $\mu\mu$ von dem Plasma aller Zellen sehr stark aufgenommen werden — ich erinnere z. B. an die Einwirkung der Strahlen auf die Plasmaströmung bei Elodea canadensis, auf Bakterien, Infusorien u. s. w. Es werden also diese kurzwelligen Strahlen bei den Chromatophoren nicht nur von dem pigmenthaltigen Teile aufgenommen, sondern auch von dem übrigen pigmentfreien Plasma; es wird daher auch auf dieses direkt eine Wirkung durch die Strahlung ausgeübt. Und gerade so, wie wir früher gesehen haben, daß diese Wirkung bei genügend langer Dauer und genügender Intensität schließlich zur Aufhebung der Funktion der Zellen und zur Abtötung derselben führte, so hatte sich auch bei den Chromatophoren diese tiefgreifende Wirkung geltend gemacht und die Aufhebung jeglicher Bewegung in der bestrahlten Zelle zur Folge gehabt.

Daraus, daß diese zerstörende Wirkung bei den übrigen Strahlen — wenigstens bei den verwendeten Intensitäten, die denen der U.V.-Strahlen gleich waren, und bei gleicher Strahldauer — fehlte, müssen wir schließen, daß eine direkte Aufnahme dieser Strahlen durch das Plasma analog den der U.V.-Strahlen nicht stattgefunden hatte oder wenigstens nur in einem so geringen Maße, daß eine sichtbare Wirkung nicht eintrat. Die Wirkung dieser Strahlen war vielmehr an das sie absorbierende Pigment geknüpft, hier erfolgte,

wie wir ja gesehen haben, die Aufnahme der strahlenden Energie und von hier aus konnte sich die Wirkung dieser zugeführten Energie auch auf das übrige pigmentlose Plasma geltend machen und als Reiz in Erscheinung treten. Es war also zur Entfaltung der Reizwirkung bei den sichtbaren Strahlen in der verwendeten Intensität die Vermittlerrolle des Pigmentes notwendig.

Wir haben bisher angenommen, daß der durch das Pigment aufgenommene Lichtreiz direkt auf die kontraktile Substanz übertragen wurde und diese erregte. Es ist das aber nicht die einzige Möglichkeit der Uebertragung, vielmehr wäre nach unseren bisherigen Experimenten nicht undenkbar, daß die Reizwirkung vermittelst der zu den Chromatophoren ziehenden Nerven zustande käme. Wir wissen aus einer Reihe von anatomischen Untersuchungen (Leydig, Ehrmann, Lode, Eberth und Bunge, Ballowitz, Steinach u. A.), daß zu den Chromatophoren sicher Nervenfibrillen ziehen, die als mehr oder weniger dichtes Fibrillengewirre der Pigmentplatte der Zelle anliegen und auch sie durchbohrende Aeste aufweisen. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß diese Nerven durch den vom Pigment aufgenommenen Reiz erregt würden und daß dadurch die Kontraktion der Radiärfasern ausgelöst würde.

Ich habe in meiner ersten Mitteilung (diese Zeitschr., 1904, Heft 1, p. 35) Versuche besprochen, die ich an Kaninchengehirnen vornahm, um die durch die Bestrahlung mit U.V.-Strahlen ausgelösten Veränderungen des Sauerstoffgehaltes in den Zellen selbst nachzuweisen. Bei diesen Versuchen habe ich darauf geachtet, ob etwa durch den gesetzten Reiz auf die Ganglienzellen irgend eine Reaktion seitens der Muskeln ausgelöst würde. Ich habe dabei verschiedene Zentrengegenden zu den Reizversuchen gewählt, aber niemals eine Bewegung gesehen, während elektrische Reizung derselben Region deutliche Zuckungen in den zugehörigen Muskelgebieten hervorrief. Aus diesem Ausbleiben der Reaktion auf Lichtreize in diesen Versuchen, die von Hause aus zu anderen Zwecken unternommen worden waren, glaubte ich aber allgemeinere Folgerungen über die Reizbarkeit von Nervensubstanz durch strahlende Energie nicht ziehen zu dürfen, weil ja der Mißerfolg des Reizes lediglich daran liegen konnte, daß die von mir verwendete Energie der Strahlung zu gering war, namentlich um irgendwelche mit bloßem Auge wahrnehmbare gröbere Bewegungen auszulösen.

Ich habe dann später am Bauchstrang vom Regenwurm

weitere Versuche angestellt, die ich hier ganz kurz erwähnen möchte. Bekanntlich kann man diesen Bauchstrang außerordentlich bequem freilegen und reizen, die leicht sichtbaren Kontraktionen der einzelnen Segmente des Tieres geben ein bequemes Erkennungszeichen für Reizwirkungen ab. Bestrahlte ich nun mit U.V.-Licht (280 $\mu\mu$, Intensität = 510 Galvanometerausschlägen), so trat eine deutliche Kontraktion der im Reizbezirk liegenden Segmente auf, welcher sehr bald eine lebhafte Krümmung des ganzen Tieres folgte. Auch Einwirkungen von geringerer Intensität hatten schon Erfolg. Bestrahlte ich aber mit sichtbarem Licht, z. B. mit blauen und gelben Strahlen in derselben Intensität, so konnte ich irgendwelche eindeutige Reaktionen auf diese Strahlung nicht wahrnehmen, die Tiere blieben ruhig liegen. Allerdings habe ich auch hier keine instrumentellen Messungen etwaiger ganz geringer Kontraktionen vorgenommen, doch konnte ich selbst bei längerer Einwirkung des Lichtes und aufmerksamster Beobachtung niemals merkliche Veränderungen konstatieren. Es hatten also die von der Nervensubstanz, wie von allen Plasmagebilden lebhaft aufgenommenen U.V.-Strahlen eine Reaktion zu erzielen vermocht, während die blauen und gelben Strahlen in gleicher Intensität wirkungslos blieben, eine Differenz, die ich ja in meiner zweiten Mitteilung (diese Zeitschrift, 1905, Heft 1) eingehend erörtert habe und die darin ihren Grund hat, daß die im Zellplasma erfolgende Aufnahme strahlender Energie im allgemeinen umgekehrt proportional ist der Wellenlänge der verwendeten Strahlen.

Ich war daher einigermaßen erstaunt, als ich bei Experimenten, die ich aus gleich zu erörternden Gründen an Sipunculus nudus vornahm, fand, daß hier bei Bestrahlung des freigelegten Bauchstranges der soeben skizzierte Unterschied in der Reizwirkung der Strahlen wegfiel. Applizierte ich auf den Bauchstrang des Sipunculus mit Hilfe eines geeigneten Kondensors Strahlen in einer Intensität von 490—510 Galvanometerausschlägen, so traten nach kurzer Zeit lebhafte Kontraktionen des Hautmuskelschlauches resp. der Retraktoren des Schlundes auf. Dasselbe wurde erreicht bei auffallendem blauen und gelben Licht in gleicher Intensität. Vielleicht war die Reaktion auf gelbe Strahlen etwas weniger prompt, doch stets war sie auslösbar und eindeutig als Reizerfolg anzusprechen.

Die vorgenommene anatomische Untersuchung des Bauchstranges ergab nun, daß derselbe allenthalben mit Pigment durchsetzt war: ich fand dasselbe in Tröpfchen-

und Körnchenform in allen Gewebsbestandteilen verteilt. Da ich beim Regenwurm eine derartige Pigmentierung nicht nachweisen konnte, so war jedenfalls der Schluß nicht unberechtigt, daß in dem verschiedenen Verhalten des Pigmentes der Grund für die verschiedene Wirkung der strahlenden Energie auf den Bauchstrang dieser beiden Tiere zu suchen war. Das bräunliche und braunschwarze Pigment beim Sipunculus hatte gerade wie bei den Chromatophoren der Tritonlarven die Aufnahme der langwelligen Strahlen übermittelt, und dadurch war die Möglichkeit gegeben, daß diese Strahlen eine Wirkung auf die Nervensubstanz entfaltete, die ihnen beim Regenwurm, wo die Vermittelung des Pigmentes fehlte, versagt blieb. Die U.V.-Strahlen brauchten das Pigment nicht, sie wurden überall absorbiert und kamen deshalb bei beiden Tieren zur Wirkung.

Es war somit der Beweis erbracht, daß auch Nervengewebe ohne weiteres durch Lichtstrahlen erregbar ist, sobald nur die Strahlen entweder direkt oder unter Vermittelung von Pigment von diesem Nervengewebe aufgenommen werden.

Für unsere Experimente an den Chromatophoren war daraus zu ersehen, daß neben den schon erörterten anatomischen Gründen auch physiologische Gründe zum mindesten für die Möglichkeit der Mitwirkung von Nerven bei dem Zustandekommen der durch die Lichtstrahlen ausgelösten Reizwirkungen sprachen.

Um diese Frage entscheiden zu können, mußte ich Experimente anstellen, in denen jede Möglichkeit einer Nervenreizung ausgeschaltet war. Es lag nahe, die Nervenendorgane durch Atropin zu lähmen. Wenn wir nun auch wissen, daß dieses Mittel die Nervenendigungen unempfindlich macht gegen direkte elektrische, thermische u. s. w. Reize, so ist bezüglich des Aufhebens ihrer Reizbarkeit durch Licht bisher meines Wissens nach nur bekannt, daß am Auge nach Atropinisierung reflektorisch vermittelter Lichtreiz auf den Sphinkter der Pupille nicht mehr wirkt. Ob aber die Lähmung auch eintritt, wenn die motorischen Nerven oder Zentren direkt durch Lichtstrahlen erregt werden, eine Möglichkeit, mit der wir ja bei den Chromatophorenexperimenten zu rechnen hätten, ist experimentell noch nicht sichergestellt worden.

Ich bin daher dieser Frage zunächst an geeigneten Objekten nachgegangen. Ich erwähnte schon oben, daß es gelingt, durch Bestrahlung des freigelegten Bauchstranges von Sipunculus mit U.V.-Licht und, wie sich gerade bei dieser Gelegenheit zeigte, auch mit

sichtbarem Licht, deutliche Kontraktion der Muskulatur zu erzielen. Atropinisierte man nun einen der kräftig entwickelten, aus glatten Fasern bestehenden Schlundretraktoren (mit 1-proz. Atropinlösung), so gelang es nicht, durch Reizung des Bauchstranges selbst mit den kräftigsten zur Verfügung stehenden Lichtstrahlungen eine Kontraktion dieses Retraktors auszulösen, ebensowenig übrigens auch durch elektrische Reizung des Nervenstrangs. Der nicht atropinisierte Retraktor reagierte dagegen prompt auf die vom Bauchstrang aus übermittelten Reize. Reizte ich den gelähmten Muskel direkt mit Lichtstrahlen, so reagierte er auf U.V.-Strahlen mit deutlicher Kontraktion, auf blaues und gelbes Licht von derselben Intensität aber nicht. Auch durch Verdoppelung der Intensitäten im sichtbaren Licht konnte ich keine Aenderung herbeiführen. Da ich nun aber früher (diese Zeitschrift, 1904, Heft 1, p. 21) hatte zeigen können, daß gerade die kontraktile Substanz sehr lebhaft auf Lichtreize reagiert, so lag die Annahme nahe, daß die Reaktion seitens des Muskels bei blauer und gelber Strahlung deswegen ausgeblieben war, weil, wie ja schon wiederholt betont, die Aufnahme der langwelligen Strahlen durch den Muskel zu gering war, als daß eine Wirkung hätte erzielt werden können. In analoger Weise, wie bei den früheren Experimenten, versuchte ich daher die Aufnahmefähigkeit des Muskels für langwellige Strahlen zu erhöhen. Ich injizierte in den durch Atropin gelähmten Retraktor eine dünne Eosinlösung (1:3000) und bestrahlte dann mit grünen Strahlen von der Wellenlänge 518 $\mu\mu$. Es gelang nun in der Tat durch diese Strahlen in einer Intensität, die etwa der der vorher verwendeten U.V.-Strahlen gleichkam, deutliche Kontraktionen an dem Muskel zu erzielen, die bei Verdoppelung dieser Intensität nicht unwesentlich lebhafter wurden. Es lag also das anfängliche Ausbleiben der Reaktion seitens des Muskels bei Einwirkung von sichtbaren Strahlen nur an der zu geringen Aufnahme der Strahlen und nicht etwa an der Atropinwirkung. Diese hatte, wie aus unseren Experimenten hervorgeht, lediglich die Reizleitung der Nerven auch für direkten Lichtreiz aufgehoben, die Erregbarkeit der glatten Muskelsubstanz selbst hatte nicht gelitten. Es wird also die Wirkung auch des direkten Lichtreizes durch Atropinisierung genau in derselben Weise modifiziert, wie z. B. die Wirkung der elektrischen Reizung.

Jetzt wiederholte ich die oben geschilderten Experimente an der Haut von jungen Loligo-Exemplaren, bei denen ich die Reizbarkeit der Nervenendigungen durch Atropin aufgehoben hatte. Ueber diese Versuche kann ich kurz zusammenfassend mitteilen,

daß sich ihr Verlauf in keiner Weise von den früher geschilderten Resultaten unterschied. Das Aufblitzen der Chromatophoren, die allmähliche Verlängerung der Expansionsphasen, die elektive Wirkung der blauen und gelben Strahlen auf die gelben und violettroten Zellen, die schließliche Lähmung der Zellen mit Sistierung jeder Bewegung durch die U.V.-Strahlen traten genau so ein, wie bei den Experimenten an der nicht atropinisierten Haut. Es dürfte somit als ausgeschlossen gelten können, daß etwa die peripheren zu den Chromatophoren ziehenden Nervenschleifen bei dem Zustandekommen der Reaktion dieser Zellen auf die applizierten Lichtreize nötig gewesen wären. Es bleibt also nur die Annahme übrig, daß dieser Reiz direkt auf das Plasma der Zellen einwirkte, wobei bei den langwelligen Strahlen, wie schon auseinandergesetzt, das Pigment die Rolle der Reizübertragung übernahm.

In welcher Weise die Uebertragung dieser Reizwirkung durch das Pigment bewerkstelligt wurde, darüber konnte ich Bestimmtes auf Grund meiner bisherigen Experimente nicht ermitteln. Wir wissen ja, daß die strahlende Energie sehr stark die Sauerstofflagerung in der Zelle beeinflußt (diese Zeitschrift, 1905, Heft 1, p. 118); ob das auch bei den Pigmentzellen möglich ist, möchte vielleicht in Anbetracht der bekannten Widerstandsfähigkeit gerade des Pigmentes gegen alle möglichen chemischen Agentien fraglich erscheinen. Immerhin ist die Annahme einer derartigen Möglichkeit nicht ganz von der Hand zu weisen, da ja von manchen Seiten dem Pigment z. B. im Nervensystem geradezu respiratorische Funktionen zugeschrieben werden. Andererseits bliebe vielleicht die Möglichkeit, daß die feinen, an molekulare Bewegungen erinnernden Vibrationen der Körnchen mechanisch in irgend einer Weise das übrige Plasma erregen könnten. Ich habe weitere Experimente in dieser Richtung in Angriff genommen, vielleicht daß wir dadurch in der Erkenntnis dieser biologisch so interessanten Frage noch ein wenig weiter kommen.

Wie dem aber auch sein mag, wir haben jedenfalls in dem Verhalten der für unsere Beobachtungen herangezogenen pigmentierten Gewebe dem Lichtreiz gegenüber einen neuen Beweis dafür, daß dieser Reiz auf das jeweilig getroffene Gewebe unmittelbar wirken kann, sobald das Gewebe für die Aufnahme der strahlenden Energie geeignet ist. Ist diese Aufnahmefähigkeit für einzelne an sich gleich intensive Spektralgebiete gleich, so haben wir auch gleiche Reiz-

wirkungen durch diese Strahlen, wenn auch ihre Wellenlängen noch so verschieden sind; ist die Aufnahmefähigkeit dagegen ungleich, so ergeben sich Differenzen in der Wirkung, je nach der Größe der Absorption der Strahlen verschiedener Wellenlängen. Keinesfalls aber ist die Wirkung des Lichtreizes auf den Organismus eo ipso an ein bestimmtes Spektralgebiet gebunden.

Aber nicht nur für die Förderung des Verständnisses der physiologischen Lichtwirkung im allgemeinen hat der durch unsere Experimente sicher erbrachte Beweis der direkten Erregbarkeit der Chromatophoren durch Licht Bedeutung, sondern auch für die Beurteilung eines in der Natur häufigen Vorganges, der gerade speziell an das Vorhandensein der Chromatophoren geknüpft und seit lange beobachtet und beschrieben ist: für die Erklärung des physiologischen Farbenwechsels.

Bekanntlich ist, solange man dem durch das Spiel der Chromatophoren bewirkten physiologischen Farbenwechsel von Amphibien, Reptilien, Fischen u. s. w. überhaupt Aufmerksamkeit geschenkt hat, auch die Beobachtung gemacht worden, daß der Wechsel von Hell und Dunkel nicht ohne Einfluß auf das Zustandekommen dieses Farbenwechsels sei. Brücke, Lister, Pouchet, Bert, Leydig u. a. haben diesen Faktor berücksichtigt und ihn als reflektorisch, sei es durch die Haut oder das Auge ausgelösten Reizeffekt aufgefaßt. Dagegen versuchte Steinach den Nachweis zu bringen, daß bei den Chromatophoren der Amphibien, Fische und Cephalopoden eine ausgesprochene direkte Lichtwirkung vorhanden ist. Ich muß auf diese auf einer Reihe von Experimenten namentlich an Fröschen und Cephalopoden gestützten Arbeiten ein wenig genauer eingehen, da sie, so interessant die Versuche sind, mir doch nicht ganz einwandsfrei den Beweis einer direkten Lichterregbarkeit der Chromatophorenzellen zu erbringen scheinen.

Steinach hält den „unanfechtbaren Nachweis der nichtreflektorischen direkten Lichtwirkung“ auf die Chromatophoren der Cephalopoden namentlich dadurch für erbracht, daß er positive Erfolge bei Lichtreizversuchen erzielte an abgesetzten Eledone- und Octopusarmen, die er seiner Degenerationsmethode unterworfen hatte, durch welche etwa 10—16 Stunden nach der Absetzung der Arme jede Spur nervöser Reaktionsfähigkeit zum Schwinden gebracht worden sein sollte. Steinach schreibt nun selbst, daß bei dieser Degenerationsmethode zuerst die nervöse Erregbarkeit für mechanische und

dann für elektrische Reize erlischt. Damit ist aber noch nicht ohne weiteres der Beweis erbracht, daß die Erregbarkeit der Nerven auch für den Lichtreiz erloschen ist; geradeso wie die elektrische Erregbarkeit die mechanische überdauert, könnte ja auch die Reaktionsfähigkeit für den Lichtreiz, der noch so wenig bekannt ist, länger andauern, als für den elektrischen Reiz.

Bei den Experimenten an Fröschen suchte Steinach den nervösen Einfluß dadurch auszuschließen, daß er jegliche Nervenverbindung des zu reizenden Gliedes mit dem Rumpfe durchtrennte und an abpräparierter Haut experimentierte. Ist auch hier eine Reflexwirkung nicht mehr anzunehmen, da besondere Ganglienzellen in der Haut des Frosches, soweit mir bekannt, nicht vorkommen, so bleibt uns Steinach doch noch den Beweis schuldig, daß der Lichtreiz nicht mit Hilfe der zu den Chromatophoren ziehenden motorischen Nerven zur Wirkung kam, ein Einwand, der, wie wir ja gesehen haben, anatomisch und physiologisch durchaus begründet ist, um so mehr, als gerade bei den Fröschen durch Reizversuche peripherer Nerven sich die Existenz besonderer motorischer Nerven für die dunklen Chromatophoren der Haut sicher nachweisen läßt (Biedermann). Auch das Lokalbleiben der Reizwirkung des Lichtes, was sich übrigens auch bei mechanischen und thermischen Reizen bis zu einem gewissen Grade konstatieren läßt, ist kein strikter Beweis gegen die Mitbeteiligung der Nerven beim Zustandekommen der Wirkung.

Schließlich bleibt noch die Mitteilung von Steinach, daß die verschiedenen Strahlen des Spektrums verschiedene Wirkung erzielten. Leider hat Steinach versäumt, die Intensität der benutzten Strahlen vorher zu bestimmen, um so den Einfluß eventueller Intensitätsdifferenzen der einzelnen Spektralbezirke ausschließen zu können. Bei den Experimenten an Fröschen macht er sich allerdings selbst diesen Einwand, indem er dahingestellt sein läßt, ob die verhältnismäßig geringen Erfolge des blauvioletten Spektralteiles auf zu schwacher Intensität beruhten. Bei den Experimenten an Cephalopoden vermisse ich eine Andeutung einer ähnlichen Ueberlegung, und doch hat man bei Experimenten mit Strahlen aus verschiedenen Spektralgebieten, falls vorher ihre Intensitäten nicht gleich gestimmt waren, stets mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die gewonnenen Resultate durch Intensitätsdifferenzen beeinflußt worden sind (cf. diese Zeitschr., Bd. 5, Heft 1).

Auch vermisse ich den Nachweis der Abhängigkeit der Strahlenwirkung von dem Absorptionsvermögen der Zellen, woraus sich dann, wie wir bei unseren Experimenten gesehen haben, die Notwendigkeit

des Pigmentes für das Zustandekommen der Reizwirkung ergeben hätte. Es war dieser Nachweis deshalb nötig, weil sonst gegen die Resultate der Einwand hätte gemacht werden können, daß die Wirkung der Lichtreizung eintrat, trotzdem Pigment in den Zellen war. Denn es ist ja doch eine weitverbreitete Anschauung, daß das Pigment vor allem die Zellen gerade gegen die Lichtwirkung zu schützen hat. Nun schreibt allerdings STEINACH, daß der Erfolg von Lichtreizversuchen ausgeblieben sei, wenn er den Pigmentkörper der Zellen durch Einstechen einer feinen Nadel zerstört hätte, faradische Ströme mittlerer Stärke hätten dagegen auch dann noch eine Kontraktion der Radiärfasern herbeigeführt. Dieser Versuch ist aber nicht beweisend für die Notwendigkeit des Pigmentes bei der Reizwirkung. Denn STEINACH hat nicht nur den Pigmentkörper zerstört, sondern mit ihm auch die zahlreichen verschlungenen Nervenästchen, die dem Pigmentkörper dicht anliegen, ganz abgesehen davon, daß ein so großer Eingriff in das Leben einer Zelle die Reizbarkeit derselben derartig verändert haben konnte, daß die immerhin doch feine Lichtreizung nicht mehr wirken konnte, während faradische Ströme noch Reaktionen hervorriefen.

Es bleiben also nach STEINACHS Arbeiten nicht unwesentliche Bedenken gegen die übrigens schon von WITTICH gemachte Annahme einer direkten Lichterregung der Chromatophoren bestehen. Durch meine Versuche, die unabhängig von denen STEINACHS von ganz anderen Gesichtspunkten ausgingen und auch auf ganz anderer Basis aufgebaut waren, dürften diese Bedenken einwandsfrei gehoben sein, so daß wir jetzt jedenfalls nicht mehr an der Möglichkeit einer direkten Erregbarkeit der Chromatophoren durch Licht zweifeln können.

In seiner ausführlichen Arbeit über den Farbenwechsel der Frösche, die für das Verständnis dieses eigentümlichen Vorganges von größter Bedeutung ist, schreibt nun aber BIEDERMANN, daß weder die direkte noch die reflektorisch vermittelte Lichtwirkung die jeweilige Färbung des Tieres in erster Linie bedinge, sondern daß hauptsächlich andere, unter physiologischen Bedingungen vorkommende Reize mannigfacher Art namentlich auf die Haut (Hautempfindungen) in Betracht zu ziehen seien. Ob diese Beobachtung nur für Frösche gilt, an denen BIEDERMANN hauptsächlich experimentierte, oder allgemeine Gültigkeit hat, müßte erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Dieselben würden m. E. im wesentlichen darauf hinauslaufen, festzustellen, ob unter möglichster Berücksichtigung der jeweiligen Situation des Tieres im Einzelfalle

zur Zeit der Untersuchung mehr die photischen oder mehr andere, z. B. taktile Reize überwiegen. Erschwerend bei derartigen Untersuchungen ist stets, daß man es mit ganz verschiedenen Reizqualitäten, die naturgemäß unter sich nicht kommensurabel sind, zu tun hat, so daß man lediglich darauf angewiesen ist, aus dem Effekt, d. h. also aus der Intensität der eintretenden Färbungen zu schließen, ob der angewandte taktile oder der photische Reiz stärker ist; man kann also in einem bestimmten Falle schwer darüber ins klare kommen, ob dieser oder jener Reiz nicht nur deshalb wirkungslos blieb, weil er an und für sich zu schwach war, überhaupt eine Wirkung auszulösen, oder ob er nur im Verhältnis zu anderen stärker auf das energetische Gleichgewicht der betreffenden Organismen wirkenden Reize zu schwach war, so daß seine Wirkung von den anderen Reizen gewissermaßen unterdrückt wurde.

Für das Farbenspiel des Chamäleon z. B. spielt jedenfalls nach Brückes, von Keller bestätigten und erweiterten Untersuchungen der Lichtreiz eine große Rolle. Interessant ist es, daß Keller, um aus dem bekannten Dilemma, in welches Brücke bei der Erklärung der Wirkung des Lichtes auf die Chamäleonchromatophoren durch die Annahme einer reinen reflektorisch vermittelten Lichtwirkung gelangt war, herauszukommen, eine direkte Erregbarkeit der Chromatophoren durch Licht postuliert, ohne allerdings experimentelle Beweise dafür bringen zu können.

Auch für die Pigmentwanderung in den Retinazellen müssen wir eine direkte, von den optischen Eindrücken des Auges vollkommen unabhängige Lichtwirkung annehmen, da ja die Pigmentwanderung auch vor sich geht, wenn wir den Opticus durchschneiden.

Neben der direkten, die Pigmentzellen angreifenden Wirkung der Bestrahlung konnte ich aber auch eine Reizwirkung derselben beobachten, die sicher auf reflektorischem Wege übermittelt wurde. Am deutlichsten trat sie bei Loligo zu Tage. Ich erwähnte bei der Schilderung der Versuche, daß diese Tiere beim Auftreffen von U.V.-Strahlen sehr schnell eine lebhafte Erregbarkeit zeigten und unter starker Verfärbung des ganzen Körpers davonschossen. Ich möchte hier noch nachtragen, daß die Ausbreitung der Färbung der Tiere zuweilen auch der Flucht, wenn ich so sagen darf, vorausging, was bei dem etwas schwerfälligeren Octopus die Regel war. Bei Bestrahlung mit blauem und gelbem Licht sah ich weder die Aus-

breitung der Färbung über den ganzen Körper, noch die ausgesprochene Lokomotion. Es erklärt sich das daraus, daß ja die Strahlen nicht nur die Chromatophoren, sondern auch die übrige Haut mit ihren Nerven trafen. Von letzteren wurden aber nur die U.V.-Strahlen, die von allen plasmatischen Gebilden lebhaft aufgenommen werden, absorbiert und kamen daher allein zur Wirkung, resp. wenigstens zur sichtbaren Wirkung, indem sie reine Reflexvorgänge auslösten, die die Verfärbung und die Lokomotion zur Folge hatten, ähnlich wie andere reflektorisch wirkende Reize. Daß beide Erscheinungen tatsächlich als Reflexe, zu deren Zustandekommen die Chromatophoren nicht notwendig waren, anzusprechen waren, ging daraus hervor, daß ich gleiche Effekte erzielen konnte, wenn ich das U.V.-Licht z. B. auf die Saugnäpfe der Tiere leitete oder auch auf Stellen, die von der chromatophorentragenden Schicht künstlich entblößt worden waren.

Daß namentlich die Lokomotion auch bei Tritonlarven in ähnlicher Weise durch das U.V.-Licht auslösbar ist, habe ich schon gelegentlich meiner früheren Experimente (diese Zeitschr., 1904, Heft 1, p. 16) erwähnt, auch z. B. bei Bakterien, Paramäcien u. a. konnte ich sie früher konstatieren.

Steinach sah bei Belichtung von Cephalopoden mit direktem Sonnenlicht ebenfalls lokomotorische Erscheinungen, folgert aber aus diesen Experimenten, daß sich diese Erscheinungen aus zwei verschiedenen Vorgängen zusammensetzen: einmal aus einer echten geordneten Reflexbewegung und zweitens aus der Fortleitung des durch den Lichtreiz in den Chromatophoren erzeugten Erregungszustandes auf muskulären Bahnen — Erregungsübertragung ohne Vermittelung des Nervensystems. Das letztere — Uebertragung der Erregung von Muskel zu Muskel — halte ich auf Grund meiner Experimente bei der an den Cephalopoden zu beobachtenden, auf Lichtreiz erfolgenden Lokomotion nicht für erwiesen. Wir sahen, daß die Bewegung lediglich erfolgte, wenn U.V.-Strahlen appliziert wurden, und zwar auch von Stellen, die keine Chromatophoren enthielten. Bei Bestrahlung mit gelbem und blauem Licht auch auf chromatophorenhaltige Haut des intakten Tieres trat dagegen keine Bewegung ein. Wir folgerten daraus, daß die Chromatophoren keine Rolle bei der Auslösung dieser Bewegung spielten, sondern daß diese ein reiner Reflexakt sei, ausgelöst von den durch die Nerven der Haut und Saugnäpfe aufgenommenen kurzwelligen Strahlen. Auch Steinachs Experimente lassen sich mit dieser Anschauung durchaus vereinbaren. Er beobachtete die Bewegung, wie er selbst

schreibt, nur bei Reizung mit direktem Sonnenlicht. Er hat also mit einer U.V.-haltigen Lichtquelle operiert, wenigstens schreibt er nichts davon, daß er diese Strahlen abgeblendet hätte. Demnach ist meines Erachtens die Annahme berechtigt, daß auch bei seinen Resultaten die Lokomotion durch die von den Nerven aufgenommenen U.V.-Strahlen herbeigeführt war, wenn man nicht, was nach der Beschreibung der Experimente ebenfalls nicht ausgeschlossen ist, überhaupt eine Reflexbewegung durch rein thermische Reizung, hervorgerufen durch die bei direktem Sonnenlicht ja gleichzeitig stark vertretenen dunklen Wärmestrahlen, annehmen will.

Ist also auch diese weitgehende Uebertragung, die einer Irradiation des Lichtreizes von Muskel zu Muskel gleichgekommen wäre, von den Chromatophoren aus nicht als bewiesen zu betrachten, sondern vielmehr als reflektorisch durch die Nerven vermittelt anzusehen, so rüttelt das nicht an der oben genauer ausgeführten Tatsache, daß das Licht mit Hilfe des Pigmentes auf die kontraktile Substanz zur Wirkung kommen kann.

Daß dieses nicht nur bei Chromatophoren, sondern auch bei anderen glatten Muskeln stattfinden kann, davon habe ich mich überzeugt durch Experimente an Augen mit pigmentierten Irissphinkteren. Ich bin zu diesen Versuchen im Sommer d. J. durch die Arbeit von Steinach veranlaßt worden. Ich möchte, da ich den Verlauf und die Resultate dieser Experimente anderweitig genauer schildern möchte, hier nicht näher darauf eingehen; auch darüber will ich mich nicht weiter äußern, inwieweit es Guth, einem Schüler von Steinach, gelungen ist, die von Magnus gegen die Steinachschen Experimente erhobenen Bedenken zu entkräften. Betonen möchte ich aber hier schon, daß es mir gelungen ist, mich davon zu überzeugen, daß man in einwandsfreier Weise an geeigneten Irissphinkteren ebenfalls die Uebertragung des Lichtreizes mit Hilfe des Pigmentes auf kontraktile Substanz feststellen kann.

Von größter Bedeutung scheint mir schließlich die Wahrnehmung zu sein, daß man durch Lichtstrahlen auch Nervensubstanz erregen kann direkt durch die ohne weiteres aufgenommenen U.V.-Strahlen, durch sichtbare Strahlen wieder mit Hilfe von Pigment, das auch hier die Aufnahme der strahlenden Energie besorgen und dadurch die Reizwirkung ermöglichen kann. Es sind also nicht unbedingt bestimmte Organe nötig (Photoreceptoren nach Th. Beer), welche die Erregung der Nerven-

substanz durch Licht allein ermöglichen. Wir haben vielmehr gesehen, daß wir den Reiz direkt auf die motorischen Nerven übertragen und dadurch Muskelkontraktionen erzielen konnten. Ich bin damit beschäftigt, durch weitere Untersuchungen diese interessanten Befunde noch mehr zu stützen und zu klären, kann aber jetzt schon erwähnen, daß es — wie übrigens schon oben kurz angedeutet — gelingt, durch geeignet angestellte Versuche auch sensible Nerven durch Licht direkt zu erregen.

Es liegt nahe, daß diese Experimente geeignet sein dürften, vielleicht weitere Aufschlüsse über die Bedeutung der viel umstrittenen Pigmentflecke bei wirbellosen Tieren zu geben.

Bekanntlich sind diese selbst oder die damit in Zusammenhang stehenden Zellen als „Augen" angesprochen worden und ihnen die Funktionen des „Sehens" entsprechend dem Sehakte des Menschen supponiert worden. In den letzten Jahren ist glücklicherweise von zoologisch-anatomischem Standpunkt, namentlich durch Hesse, und noch mehr von physiologischem Standpunkt durch Th. Beer scharf gegen diese anthropomorphisierende Auffassung dieser Gebilde Front gemacht worden. Es kann von einem Sehakt im selben Sinne wie bei den höheren Wirbeltieren nicht gesprochen werden, es wird durch das Licht nur ein Reiz gesetzt, ähnlich wie durch andere Reizmittel, etwa chemischer oder thermischer Art, und dieser Reiz wird durch einen Reflex meist lokomotorischer Art beantwortet.

Darin jedoch kann ich Beer im Hinblick auf die Resultate meiner früheren und jetzigen Versuche nicht beistimmen, daß er dem Pigment die Rolle des Umsatzortes von Lichtwellen in Nervenerregung abspricht und daß er andererseits für das Zustandekommen des Lichtreizes bestimmte Elemente, die speziell lichtrezipierend sind (Photierzellen), fordert, eine allgemeine Aufnahme der Strahlen, z. B. von der Haut aus, aber in Abrede stellt.

Um mit dem Letzten anzufangen, so habe ich schon in meiner ersten Mitteilung darauf hingewiesen, daß zur Aufnahme des Lichtreizes durch den Organismus keinerlei spezielle Zellen notwendig sind, falls man zur Belichtung Strahlen wählt, die von dem zu reizenden Gewebe sicher aufgenommen werden. So übte die Einwirkung von Strahlen von 280 $\mu\mu$ auf alle von mir untersuchten Organismen (Pflanzen und Tiere) einen starken Reiz aus und zwar durch direkte Wirkung auf das Plasma des jeweilig getroffenen Gewebes. In einer zweiten Mitteilung konnte ich dann zeigen, daß die Abnahme der Reizwirkung der Strahlen in Spektralgebieten mit

größerer Wellenlänge lediglich eine Folge des verminderten Aufnahmevermögens dieser Strahlen durch die getroffenen Zellen ist. Nur bestimmte, gewissermaßen bevorzugte Zellen vermögen diese langwelligen Strahlen infolge ihrer chemisch-physikalischen Beschaffenheit zu absorbieren und darum auch zur Wirkung zu bringen, z. B. die chlorophyllhaltigen Pflanzenzellen und die Zellen der Netzhaut; andere Gewebszellen bedurften zur Erzielung einer Aufnahme der Strahlen in wirksamer Intensität eine Erhöhung ihrer Absorption durch biologische Sensibilisation. Ob nun diese Abnahme der sicher vorhandenen allgemein an das Plasma geknüpften Absorption der Strahlen durch die Zellen — im wesentlichen kommen wohl nur die Zellen der Haut in Betracht — bei den einzelnen Tiergattungen eine gleichartige ist, ist exakt experimentell meines Wissens noch nicht festgestellt. Es wäre z. B. nicht undenkbar, daß sich bei Tieren, die sich dauernd im Dunkeln aufhalten, also ihr energetisches Gleichgewicht bei Lichtabschluß haben, eine durch Bestrahlung erzeugte Energiezufuhr in den bestrahlten Zellen lebhafter bemerkbar macht, als bei anderen Tieren, bei denen eine gewisse Einwirkung strahlender Energie einen konstanten Faktor im Zellhaushalt bildet. Durch Untersuchung mit spektralzerlegtem und seiner Intensität nach bekanntem Licht müßte also zunächst festgestellt werden, bei welcher Wellenlänge diese allgemeine Hautabsorption für ein bestimmtes Tier aufhört, und wenn man dann noch mit Strahlen aus anderen Wellengebieten Reize auslösen kann, kann man an das Vorhandensein spezieller Rezeptoren für diese Strahlen denken und geeignet erscheinende Zellen nach dieser Richtung hin prüfen. Versäumt man aber die Ausschaltung der unzweifelhaft vorhandenen Hautaufnahme, so kann man leicht Gefahr laufen, von dem eigenartigen Bau bestimmter Zellen auf besondere Beziehungen zu einer bestimmten Funktion, in unserem Fall zu dem Lichtreiz, zu schließen, während vielleicht diese Funktion in dem gerade vorliegenden Falle gar keinen besonderen Bau der Zellen erfordert, sondern überhaupt an das Zellplasma gebunden ist.

Daß sich unter den als Photierzellen angesprochenen Gebilden eine große Anzahl solcher spezieller Lichtaufnahmeorgane findet, ist durchaus möglich, durch ihren chemisch-physikalischen Bau würden diese Zellen eben für die Aufnahme der von den anderen Zellen der Haut nicht absorbierten Strahlen besonders geeignet sein. Dagegen aber möchte ich entschieden Einspruch einlegen, daß da, wo sich Pigment findet, diesem ohne weiteres die Möglichkeit der Uebermittelung des Lichtreizes abgesprochen wird. Wir haben gesehen,

daß gerade das Pigment wegen seiner hohen Absorption zu dieser Rolle besonders geeignet ist, und haben Beispiele anführen können, in denen sich diese Uebertragung namentlich auch auf Nervensubstanz direkt nachweisen ließ. Wir können also bei den Photierzellen, wo wir ja eine ganz ähnliche Verarbeitung der strahlenden Energie in Nervenerregung annehmen müssen, an diesen Tatsachen nicht vorübergehen. Nur exakte experimentelle Prüfung kann hier entscheiden.

Literaturverzeichnis.

Ballowitz, Die Nervenendigungen der Pigmentzellen. Zeitschr. für wissensch. Zoologie, Bd. 56, Heft 4.

Beer, Ueber primitive Sehorgane. Wiener klin. Wochenschr., 1901, No. 11—13.

Bert, Sur le mécanisme et les causes des changements de couleur chez le Caméléon. Compt. rendus, Paris, T. 81, 1875, p. 938.

Biedermann, Ueber den Farbenwechsel der Frösche. Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 51, Heft 9.

Brücke, Vorlesungen über Physiologie, Bd. 10, Wien 1881.

— Untersuchungen über den Farbenwechsel des afrikanischen Chamäleon. Denkschr. d. Akad. d. Wissensch. Wien, math.-naturw. Kl., Bd. 4, 1852, p. 179.

Eberth u. Bunge, Die Nerven der Chromatophoren bei Fischen. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 46.

Ehrmann, Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach Versuchen am Farbenwechsel der Amphibien. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, 1892, p. 519.

Ehrmann, Ueber Nervenendigungen in den Pigmentzellen der Froschhaut. Sitzungsber. d. math.-naturw. Klasse d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien, 1881, p. 165.

Fischel, Ueber Beeinflussung und Entwickelung des Pigmentes. Arch. f. mikr. Anat. u. Entwickelungsgesch., Bd. 47, 1896.

Guth, Untersuchungen über die direkte motorische Wirkung des Lichtes auf d. Sphincter pupillae des Aal- und Froschauges. Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 85, Heft 1.

Hesse, Untersuchungen über die Organe der Lichtempfindung bei niederen Tieren. Zeitschr. f. wissensch. Zool., Bd. 61—68, 1896—1900.

Keller, Ueber den Farbenwechsel des Chamäleons und einiger anderer Reptilien. Pflügers Arch. f. Physiol., Bd. 61.

Leydig, Ueber die allgemeine Bedeckung der Amphibien. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 12, 1876.

Lister, On the cutaneous pigmentary system of the frog. Phil. Transact. of the Royal Society of London, 1889, p. 627.

Lode, Beiträge zur Anatomie und Physiologie des Farbenwechsels der Fische. Sitzungsber. der math.-naturw. Kl. d. Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien, 1891, p. 130.

Magnus, Beiträge zur Pupillarreaktion des Aal- und Froschauges. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 20, 1899, p. 567.

Pouchet, Des changements de coloration sous l'influence des nerfs. Journal de l'anatomie, T. 12, 1876.

Steinach, Ueber Farbenwechsel bei niederen Wirbeltieren, bedingt durch direkte Wirkung des Lichtes auf die Pigmentzellen. Centralbl. f. Physiol., 1891, Heft 12.

— Untersuchungen zur vergleichenden Physiologie der Iris. Pflügers Archiv, Bd. 52, 1892.

— Studien über die Hautfärbung und über den Farbenwechsel der Cephalopoden. Pflügers Arch., Bd. 87, 1901, p. 1.

— Ueber die lokomotorische Funktion des Lichtes bei Cephalopoden. Pflügers Arch., Bd. 87, 1901, p. 38.

v. Wittich, Die grüne Farbe unserer Frösche, ihre physiologischen und pathologischen Veränderungen. Müllers Arch. f. Anat., 1854, p. 41.

Beiträge zur allgemeinen Physiologie des Herzens.

Der Einfluß der chemischen Lebensbedingungen auf die Tätigkeit des Selachierherzens.

Von S. Baglioni.

(Aus der physiologischen Abteilung der Zoologischen Station zu Neapel.)

Mit 2 Tafeln und 1 Textabbildung.

(Der Redaktion zugegangen am 14. Januar 1906.)

1. Vorbemerkungen.

Die allgemeine Physiologie des Herzens stellt eins der am meisten und zu jeder Zeit bearbeiteten und beliebten Gebiete der Physiologie dar, sei es wegen der leichten Gewinnung und Handhabung des Versuchsobjektes, sei es wegen der anziehenden Kraft, mit der dieses geheimnisvolle Organ mit seiner rhythmischen bis zum Tode rastlosen Tätigkeit seit uralter Zeit auf den Menschengeist gewirkt hat. In den letzten Zeiten [1]) suchten vielfach die Physiologen die Bedingungen einer künstlichen Flüssigkeit festzustellen, die im stande wäre, die Tätigkeit eines ausgeschnittenen Herzens (von Kaltblütern sowie von Warmblütern) für längere Zeit unverändert zu erhalten und mithin das Blut des betreffenden Tieres zu ersetzen. Man sah zunächst, daß eine unentbehrliche Bedingung solcher Spülflüssigkeiten von einem physikalischen Zustand derselben dargestellt ist, sie muß nämlich mit dem Blute isotonisch sein, d. h. dieselbe molekulare Konzentration aufweisen. Dabei wurde anfangs die Herzmuskelzelle vielfach als durch eine halbdurchlässige Membran

1) Bezüglich der Literatur vergleiche: Luciani, Physiologie des Menschen, Bd. 1; Nagel, Handbuch der Physiologie, Bd. 1, 1. Hälfte, Braunschweig 1905; O. Langendorff, Neuere Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages, Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 4, 2. Abt., 1905.



von der äußeren Umgebung getrennt aufgefaßt, durch die nur Wasser und nicht die festen Stoffe ein- oder austreten sollten. Als Folge davon erschien natürlich, daß die äußere Spülflüssigkeit dieselbe molekulare Konzentration des Zellinhaltes haben mußte, denn sonst wäre infolge von Aus- oder Eintritt von Wasser (bei hyper- bezw. hypotonischen Lösungen) der Zellinhalt und mithin seine Funktion verändert.

Bald fand man aber, daß, wenn die Isotonie eine notwendige Bedingung für eine Nährlösung darstellt, sie doch keine ausreichende Bedingung ist. Denn man erkannte, daß die Halbdurchlässigkeit der Zellmembran im obigen Sinne irrig ist. Die Membran der Zelle (im physikalisch-chemischen Sinne) ist nicht bloß für Wasser, sondern für eine größere Anzahl von Stoffen permeabel — was eigentlich schon von vornherein aus einer Reihe physiologischer gesicherter Tatsachen (Aufnahme von gelösten Nährmaterialien, Vergiftungen etc.) abzuleiten war.

So sah man, daß nicht jegliche isotonische Lösung von einer sonst indifferenten Substanz, z. B. von Rohrzucker oder Traubenzucker, im stande ist, die Lebensfähigkeit z. B. des Muskels für längere Zeit zu erhalten; es müssen unbedingt Na-Salze — allerdings in verschiedenen Mengen bis zu einem bestimmten Minimum — vorhanden sein. Das Metalloidradikal (Anion) hingegen kann auch von Cl verschieden sein, sofern es nur keins ist, das an sich selbst giftig ist.

So sah man, daß für längeres Ueberleben eines ausgeschnittenen Herzens nicht nur NaCl, sondern auch eine gewisse Menge Ca-Salze notwendig ist. Mit einem Worte, man gelangte zur Erkenntnis, daß eine künstliche wirklich indifferente (physiologische) Lösung nicht bloß möglichst dieselbe physikalische (wie man anfangs vielfach annahm), sondern auch möglichst dieselbe chemische Salzzusammensetzung des Blutplasmas aufweisen muß.

Diese Folgerung kann vom Standpunkte der allgemeinen Physiologie gar nicht unerwartet und merkwürdig erscheinen, denn jede Zelle des Organismus steht bei ihrer normalen Tätigkeit unaufhörlich in inniger physikalischer und chemischer Beziehung mit einem ganz bestimmten und nur zwischen ganz geringen Grenzen schwankenden flüssigen Medium (Blutplasma), aus dem sie die Nährstoffe aufnimmt, und an das sie ihre Verbrauchsprodukte abgibt. Wird nun irgendwie die chemische Zusammensetzung dieses Mediums verändert, so muß unbedingt infolge der innigen Wechselbeziehung zwischen Zelle und

Medium früher oder später (je nach der verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeit) auch eine chemische Veränderung der Zelle stattfinden, was zu einer Veränderung, gegebenenfalls zum Aufhören der funktionellen Tätigkeit führen wird.

Ist z. B. im Medium kein Kochsalz mehr vorhanden, so muß das in der Zelle vorhandene Kochsalz infolge der Diffusionsgesetze aus derselben austreten — was verhältnismäßig schnell geschieht, wegen des großen Diffusionsvermögens des NaCl — und infolgedessen tritt verhältnismäßig schnell eine chemische Veränderung des Zellinhaltes und mithin eine Störung seiner normalen Funktion ein.

Was dabei hingegen auf den ersten Blick immer noch sehr merkwürdig erscheint, ist die nunmehr sicher festgestellte und jedem Physiologen (der an ausgeschnittenen Muskeln, Herzen oder anderen Organen Versuche angestellt hat) bekannte Tatsache, daß für eine künstliche indifferente Lösung, die zur längeren Erhaltung der Lebenstätigkeit geeignet ist, gar nicht unbedingt notwendig sind die doch im Blutplasma so reichlich vorhandenen organischen Substanzen (Eiweißkörper etc.), denen man andererseits gewöhnt ist, die größte Bedeutung für die Lebenserscheinungen beizumessen.

Diese Entbehrlichkeit der organischen Stoffe (Nichtelektrolyten) im Gegensatz zu den anorganischen Stoffen (Elektrolyten) des Blutplasmas ist eben der Grund dafür gewesen, daß manche modernen Forscher (Loeb, Overton u. a. m.) den Elektrolyten (Ionen) bei den Lebensvorgängen (Kontraktionsakt der Muskeln, Eientwickelung etc.) die größte Bedeutung zugeschrieben haben. Wohl mit Unrecht.

Daß eigentlich selbst die Ringersche Salzlösung bei genügender Sauerstoffzufuhr nicht im stande ist, für eine etwas längere Zeit die Herztätigkeit unverändert zu erhalten, sondern nach einer wenn auch verhältnismäßig langen Zeit erst Störungen der Herztätigkeit auftreten läßt, geht aus vielen Beobachtungen sicher hervor, sowie auch die Tatsache feststeht, daß ein solches durch Ringersche Lösung „erschöpftes" Froschherz wieder zur Erholung gelangt, wenn es an Stelle der Salzlösung mit einer entsprechenden Blutmischung gefüllt wird. Göthlin [1]), der diese Erscheinungen zum Gegenstand einer sorgfältigen Arbeit wählte, konnte nicht genau feststellen, von welchem Blutserumbestandteile diese erholende Wirkung abhängig ist.

1) G. F. Göthlin, Ueber die chemischen Bedingungen für die Aktivität des überlebenden Froschherzens. Skandin. Arch. f. Physiol., Bd. 12, 1902.

Abgesehen davon besteht allerdings ja immer noch der merkwürdige Unterschied zwischen den unorganischen und den organischen Bestandteilen des Blutes in dem Sinne, daß die Abwesenheit der ersteren unvergleichlich früher Störungen der Herztätigkeit bedingt. Dieses Verhalten ist aber einer Erklärung zulässig, die sehr verschieden von der Annahme ist, die den Elektrolyten eine so hervorragende Rolle beim Kontraktionsakt zuschreibt.

Von der allgemeinen Tatsache ausgehend, daß jede wie auch geartete Veränderung in den chemischen Bedingungen der Muskelzelle eine Veränderung in der Funktion derselben untrennbar nach sich zieht, müssen wir annehmen, daß jede wie auch geartete Veränderung in der chemischen Zusammensetzung des Mediums eine Veränderung in der Funktion der Zelle zur Folge hat.

Daß aber gerade Salzveränderungen in der Spülflüssigkeit schnell eine Funktionsveränderung der Muskelzelle bedingen, das ist dadurch erklärlich, daß eben die Diffusionsgeschwindigkeit der Salze durch die Zellmembran sehr groß ist.

Betrachtet man andererseits die organischen Stoffe, die an der Zusammensetzung des Blutplasmas beteiligt sind, so ist bekannt, daß sie in erster Linie von Eiweißkörpern dargestellt sind (6,9 Proz.), nur in einem ganz geringen Maße kommt dann Traubenzucker (0,10—0,15 Proz.) in Betracht und in einem noch geringeren Prozentsatz die übrigen stickstoffhaltigen Extraktivstoffe (z. B. Harnstoff, der nach J. Munk höchstens 0,05 Proz. vorhanden ist). In der chemischen Zusammensetzung einer künstlichen indifferenten Lösung würde man ohne weiteres von diesen letzteren Stoffen absehen.

Was Traubenzucker anbelangt, so weiß man, daß er, wenn er in der künstlichen Spülflüssigkeit fehlt, jedoch in Form von Glykogen in Muskelfasern in einer reichlichen Menge aufgespeichert ist, so daß er immer im stande ist, jeden eventuellen Austritt aus der Zelle für längere Zeit auszugleichen.

Was die Eiweißkörper anbetrifft, so muß bei dieser Betrachtung vor allem ihre physikalisch-chemische Eigenschaft der überaus langsamen Diffusionsgeschwindigkeit in Betracht gezogen werden [1]). Dann erscheint es sehr natürlich, daß deren Fehlen in der Binnenflüssigkeit nur viel später — im Vergleich zu den Salzen — Störungen der Tätigkeit der Zelle herbeiführen wird.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß der Unterschied in dem

1) Vergl. Kap. VI des jüngst erschienenen Buches: F. Bottazzi, Principii di Fisiologia, Vol. I (Chimica Fisica), Milano 1906.

Verhalten der Salze (Elektrolyte) und der organischen Stoffe (Nichtelektrolyte) nicht etwa bloß durch die Annahme einer großen Bedeutung der Salze (Ionen etc.) für die Lebensvorgänge erklärt werden muß — sondern daß er auch einfach durch die verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften der beiden Substanzenreihen erklärlich ist. Jede wie auch geartete chemische Veränderung in der Binnenflüssigkeit einer Zelle des Organismus bedingt früher oder später Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Zelle und infolgedessen eine Veränderung in ihrer funktionellen Tätigkeit.

Mangel an den spezifischen Salzen bedingt Störungen binnen einer sehr kurzen Zeit — weil die Salze rasch durch die Zellmembran diffundieren; Mangel an den spezifischen Eiweißkörpern bedingt Störungen erst nach längerer Zeit — nur weil sie überaus langsam durch die Zellmembran diffundieren und so erst spät Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Zelle veranlassen können [1].

Ist diese Erklärung richtig, so entsteht die Folgerung, daß, wenn bei einem Tiere das Blutplasma normalerweise eine leicht diffusible organische Substanz in reichlicher Menge enthält — die in der Zelle nicht in einer festen Form aufgespeichert ist — das Fehlen dieser Substanz in einer künstlichen Spülflüssigkeit rasch zu Störungen der Muskelzellentätigkeit führen muß. Dadurch würde ohne weiteres der Unterschied zwischen den anorganischen (Elektrolyten) und den organischen (Nichtelektrolyten) Stoffen verschwinden und der Theorie von der großen Bedeutung der Ionen bei den Lebensvorgängen eine Stütze geraubt.

Bei einigen Fischen (Selachier) verwirklicht sich nun die Bedingung, daß ihr Blutplasma normalerweise in einer wirklich reichlichen Menge eine leicht diffusible organische Substanz (Harnstoff) enthält. Schon 1858 hatten Staedeler und Frerichs gefunden, daß aus allen Organen von Rochen und Haifischen verhältnismaßig große Mengen von Harnstoff darzustellen sind. v. Schröder [2]) bestätigte diese

1) Außerdem darf man auch die Möglichkeit nicht vergessen, daß die Eiweißkörper — ähnlich wie Glykose in Form von Glykogen — in einer unlöslichen (?) Form aufgespeichert sind, daß also ein Vorrat an diesen wertvollen Materialien vorhanden ist. An solche Aufspeicherungen von Salzen ist kaum zu denken und auch dadurch kann man den besprochenen Unterschied erklären, ohne eine Hauptbedeutung der Ionen annehmen zu müssen.

2) v. Schröder, Ueber die Harnstoffbildung der Haifische. Zeitschrift f. physiol. Chemie, Bd. 14, 1890.

Angabe und stellte unter anderem fest, daß im Blute von Scyllium catulus im Mittel 2,61 Proz. Harnstoff enthalten ist (also so viel ungefähr wie im menschlichen Harn). Diese große Menge von Harnstoff erklärt andererseits zum Teil die zuerst von Bottazzi nachgewiesene verhältnismäßig hohe molekulare Konzentration des Blutes dieser Tiere, die ungefähr einem 3,5-proz. NaCl entspricht (Δ = — 2,2 bis — 2,3). Durch eine einfache Rechnung kann man in der Tat feststellen, daß der Harnstoffmenge, die im Blute enthalten ist, eine molekulare Konzentration zukommt = ungefähr 1,5 Proz. NaCl, so daß voraussichtlich eine künstliche Lösung, die dem Blute dieser Tiere am besten entsprechen würde, von einer Lösung dargestellt wäre, die 2 g Harnstoff + 2 g NaCl[1]) in 100 ccm Leitungswasser (in dem Spuren von Ca-Salzen enthalten sind) enthält.

Experimentell konnte ich nun tatsächlich nachweisen[2]), daß Harnstoff ganz ebenso wie NaCl eine unentbehrliche Lebensbedingung für die Herztätigkeit dieser Tiere darstellt, und — wie wir unten sehen werden — entspricht das Optimum dieser chemischen Bedingung genau einer Harnstoffmenge, die im Blute und im Muskel normalerweise vorkommt (etwa 2 Proz.). Sein Fehlen in einer künstlichen Spülflüssigkeit bedingt nach einer überaus kurzen Zeit Störungen und schließlich Stillstand des Herzens.

Im folgenden sollen nun die Versuche und deren Ergebnisse eingehend wiedergegeben werden. Hier will ich noch erwähnen, daß die Herzstörungen infolge von Harnstoffmangel mit einer ganz anderen Weise zum Ausdruck kommen, als die Störungen infolge von NaCl-Mangel. Der Harnstoff bewirkt nämlich Erhöhung des Tonus und befördert die Systole (Kontraktion), das NaCl bedingt hingegen Herabsetzung des Tonus, d. h. befördert die Herzdiastole (Erschlaffung), sodaß wir dadurch wieder neue Blicke und Anhaltspunkte für die allgemeine Physiologie des Herzens gewinnen können — abgesehen von der oben erörterten Bedeutung der einzelnen Bestandteile einer künstlichen physiologischen Lösung.

Sämtliche Versuche wurden in der physiologischen Abteilung der Zoologischen Station zu Neapel im Laufe des Sommers und Herbstes 1905 ausgeführt, und es ist mir eine angenehme Pflicht,

1) Spätere von mir angestellte analytische chemische Untersuchungen haben in der Tat zum Ergebnis geführt, daß eben die Menge des im Blute dieser Tiere enthaltenen NaCl durchschnittlich 2 Proz. entspricht, wie ich in einer folgenden Mitteilung angeben werde.

2) S. Baglioni, Die Bedeutung des Harnstoffes bei den Selachiern. Centralbl. f. Physiol., Bd. 19, No. 12, 1905.

Herrn Geh. Rat A. DOHRN, dem hochverehrten Leiter, sowie den Herren Abteilungsvorständen Dr. M. HENZE, R. BURIAN und Dr. Cav. LO BIANCO meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Der italienischen Regierung, die mir einen Arbeitstisch in der Zoologischen Station zur Verfügung gestellt hat, bin ich auch besonders zu Dank verpflichtet.

2. Versuche und deren Ergebnisse.

Die Versuche wurden an ausgeschnittenen Herzen von allen Selachiern, die gewöhnlich im Sommer und Herbst im Neapler Golf vorkommen, angestellt, und zwar von beiden Zitterrochenarten (Torpedo ocellata und Torpedo marmorata) — die eigentlich am meisten zur Anwendung kamen, wegen ihrer Häufigkeit und der bei ihnen ganz bequemen Herauspräparierung des Organs [1]) — und von beiden Haiarten (Scyllium catulus und Scyllium canicula), und dann von Trygon violacea und von Mustelus laevis.

Eine passende Glaskanüle wurde durch den Bulbus und die Klappen des Conus arteriosus in die Kammer eingeführt und fest gebunden. Durch zwei gesonderte Ligaturen wurden beide Herzvenen vor ihrer Einmündung in den Vorhof unterbunden. Hierauf wurde das Herz herausgeschnitten.

Die Methode von LANGENDORFF, den Herzmuskel durch seine Kranzarterien auf natürlicherem Wege zu speisen, kann man an Fischen überhaupt kaum anwenden — denn bekanntlich [2]) treten die Kranzarterien nicht wie bei den übrigen Wirbeltieren aus der Aorta aus, sondern erst weit oberhalb aus den Kiemenvenen. Ich habe sie immerhin einige wenige Male versucht, jedoch mit keinem besonderen Erfolg.

Die Beobachtungen fanden auf zwei verschiedene Weisen statt:

Einmal wurde das isolierte Herz in einen kleinen Glascylinder gebracht, an dessen Boden sich eine Schicht Wasser befand, durch das gewöhnlich ein langsamer Sauerstoffstrom hindurchperlte. Durch die am Kork des Gefäßes befestigte Herzkanüle konnte man bequem die verschiedenen Versuchslösungen mittels einer Pipette wechseln. Die Menge der eingeführten Lösungen war für ein jedes Herz stets dieselbe (wenige Kubikcentimeter — mehr oder weniger je nach der

---

1) Vergl. W. STRAUB, Toxikologische Untersuchungen an Selachierherzen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 42, 1901.

2) Vergl. z. B. CARAZZI, Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol., Bd. 21, 1904, Heft 1/2.

Größe der einzelnen Herzen). Durch zwei Striche mittels eines Glasbleistiftes konnte man das oberste Niveau der Flüssigkeitssäule bei der systolischen Leerung, sowie ihr unterstes Niveau bei der diastolischen Wiederfüllung an der äußeren Glaswand markieren, wodurch man die mechanische Folge der Herztätigkeit bei den verschiedenen Versuchszeiten hinlänglich vergleichen konnte. Beide Striche wurden selbstverständlich am Beginn des Versuchs angebracht, wenn das Herz meistens noch mit seinem eigenen Blut pulsierte. Ferner wurden nach verschiedenen Zeitabständen die Pulsationen der Herzkammer sowie der Vorkammer genau für jede Minute gezählt. Außerdem wurde der Zustand der Herzwand in Betracht gezogen.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Zusammenziehungen der Herzkammer verzeichnet: dazu wurde die Herzspitze mittels eines Fadens mit einem leichten isotonischen Schreibhebel verbunden, der an einem Elektromotorkymographion [Straub [1])] seine Schwankungen aufzeichnete. Das Herz befand sich dabei in einer feuchten Kammer oberhalb des Schreibhebels. Sauerstoff perlte gegebenenfalls durch dieselbe Speiseflüssigkeit des Herzens hindurch, wie unten gezeigt wird.

Besondere Sorgfalt wurde beim Wechseln der verschiedenen Versuchslösungen aus dem Herzen angewendet: zunächst saugte ich die vorangehende Lösung bis auf die letzte Menge aus der Kammerhöhle mittels einer langen feinen Pipette heraus, sodann brachte ich mittels einer zweiten reinen Pipette die neue Versuchslösung hinein — die ich nach kurzer Zeit wieder heraussaugte und durch eine neue Menge derselben Lösung ersetzte. So wurden mehrere Male nacheinander die Herzhöhlen mit derselben Flüssigkeit ausgespült, bis von der vorangehenden Lösung vermutlich kaum Spuren zurückgeblieben waren.

Die Lösungen wurden ausschließlich mit Leitungswasser (Serinowasser, das eine geringe Menge von Ca-Salzen enthält) und reinen Stoffen (von der Firma Kahlbaum bezogen) unter Anwendung einer guten Apothekerwage hergestellt. Harnstofflösungen halten sich schlecht: nach 2—3 Tagen tritt bei ihnen nach meiner Erfahrung schon ammoniakalische Gärung auf, trotz jeder Reinlichkeit und Vorsicht: deshalb muß man sie jedesmal in geringer Menge und frisch herstellen.

Im ganzen habe ich 20 solche Versuche angestellt.

---

1) W. Straub, Ein neues Kymographion mit Antrieb durch Elektromotor. Pflügers Arch., Bd. 81, 1900.

Hier folgt nun die Beschreibung einiger derselben der ersten sowie der zweiten Versuchsreihe, aus dem Protokoll entnommen.

Versuch 1. 24. Juli 1905. Torpedo marmorata, normal. In die Kammer des ausgeschnittenen Herzens wurde durch den Conus arteriosus eine Glaskanüle eingebunden, der Venensinus wurde mit einer Ligatur versehen. Der Vorhof blieb während des ganzen Versuches mit eigenem Blut gefüllt und schlug unabhängig vom Ventrikel weiter. Dieser wurde vom Blut befreit und mit der dem Selachierblut isotonischen 3,5-proz. NaCl-Lösung sorgfältig ausgespült; dann wurde das herausgeschnittene Herz in einen mit Gummistöpsel verschlossenen kleinen Glascylinder gebracht, an dessen Boden ein langsamer Sauerstoffstrom durch eine kleine Menge destillierten Wassers hindurchperlte. Außentemperatur 25° C.

11^{30} vorm. Operation: Durch die Kanüle werden ein paar Kubikcentimeter 3,5-proz. NaCl-Lösung in den Ventrikel eingeführt; man sieht das Auf- und Absteigen der Flüssigkeitssäule in der Kanüle im Zusammenhang mit den spontanen Pulsationen des Ventrikels.

11^{35} vorm. Ventrikel zeigt 16 Schläge pro Minute. Vorhof zeigt ca. 50 Schläge pro Minute.

11^{45} vorm. Ventrikel 10 überaus schwache Schläge pro Minute. Vorhof unverändert. Lösung im Ventrikel wird erneuert.

11^{47} vorm. Ventrikel 10 äußerst schwache Schläge. Vorhof unverändert.

Die 3,5-proz. NaCl-Lösung wird sorgfältig herausgesaugt und durch ein paar Kubikcentimeter der harnstoffhaltigen Lösung ersetzt (2 g NaCl + 2,2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser).

11^{53} vorm. Ventrikel 16 kräftige Schläge pro Minute.

11^{57} vorm. Ventrikel 40 kräftige Schläge pro Minute. Vorhof 55 kräftige Schläge pro Minute.

12^{10} mittags. Ventrikel 45 kräftige Schläge pro Minute. Vorhof ut supra.

1^{50} nachm. Ventrikel 44 kräftige Schläge pro Minute.

Jetzt wird die harnstoffhaltige Lösung entfernt und durch die 3,5-proz. NaCl-Lösung ersetzt.

1^{57} nachm. Ventrikel 40 Schläge. Vorhof 54 Schläge.

2^{10} nachm. Ventrikel 22 schwache Schläge. Vorhof ut supra.

2^{17} nachm. Ventrikel 16 überaus schwache Schläge.

Die Lösung wird nochmals durch die harnstoffhaltige ersetzt.

2^{30} nachm. Ventrikel 30 kräftige Schläge.

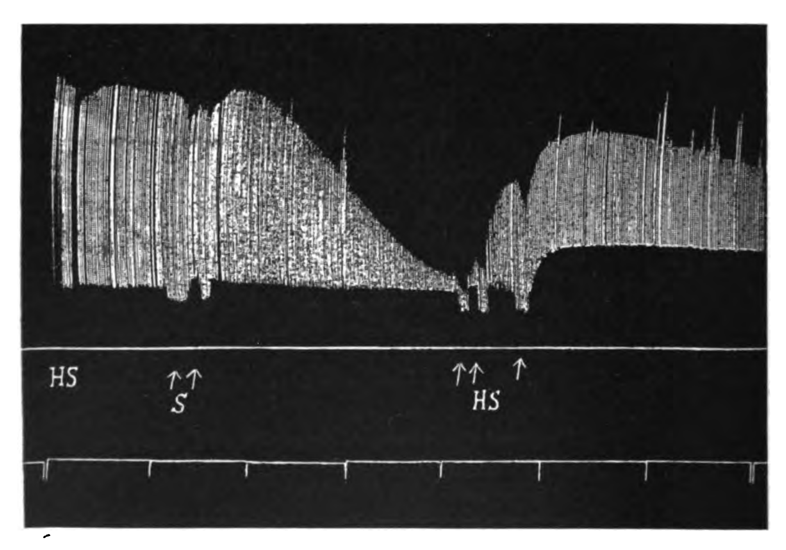
Und so schlug die Kammer fortwährend ununterbrochen und rhythmisch bis 12 Uhr mittags des nächsten Tages, um welche Zeit die 3,5-proz. NaCl-Lösung, in den Ventrikel an Stelle der harnstoffhaltigen Lösung eingeführt, denselben zum Stillstand brachte.

Aus diesem Versuche und aus anderen, die ich an Scyllium catulus, Trygon violacea, Mustelus laevis, Torpedo ocellata ähnlicherweise und stets mit gleichem Erfolg angestellt

habe, und die ich hier der Kürze halber nicht wiedergeben will, ergibt sich also die Tatsache, daß zum Weiterleben des ausgeschnittenen Selachierherzens die isotonische Salzlösung nicht genügt und daß dazu die Anwesenheit von Harnstoff — wie derselbe im normalen Blut dieser Tiere vorkommt — unbedingt notwendig ist.

Zur besseren Veranschaulichung der Folgen des Harnstoffmangels in der Spülflüssigkeit eines Torpedoherzens will ich noch den Versuch 9 meines Protokolls mit der bei ihm gewonnenen Kurve anführen.

Versuch 9. 11. Aug. 1905. Torpedo ocellata, normal. Wie gewöhnlich wurde in die Kammer des ausgeschnittenen Herzens durch den Conus arteriosus eine Glaskanüle eingebunden, durch die man die verschiedenen isotonischen Flüssigkeiten in die Herzhöhlen einführen konnte. Die Spitze des Kammermuskels war durch einen Faden mit



Myogramm des ausgeschnittenen Herzens einer Torpedo ocellata (von links nach rechts zu lesen). Von *HS* bis *S* war das Herz mit der harnstoffhaltigen Salzlösung gefüllt; von *S* bis *HS* war derselbe mit der einfachen Salzlösung gefüllt; in *HS* wurde die Salzlösung durch die erste Lösung ersetzt. Das Zeitsignal markiert alle 5 Minuten (siehe Text).

einem isotonischen Schreibhebel verbunden, der die Kontraktionen des Ventrikels auf der berußten Trommel eines Straubschen Kymographions verzeichnete: der Gang der Trommel war sehr langsam: eine ganze Drehung brauchte $2^1/_2$ Stunde zur Vollendung. Das Zeitsignal markierte alle 5 Minuten. Das Herz befand sich in einer feuchten Kammer, ohne daß eine weitere Einrichtung für künstliche Sauerstoff-

überführung getroffen war, als daß Luftsauerstoff in der feuchten Kammer vorhanden war. Dieser ist allerdings nicht im stande, wie wir unten sehen werden, das Sauerstoffbedürfnis des ganzen Herzens zu decken.

12⁰⁰ mittags. Operation. Außentemperatur 27—28° C. Anfangs wurde der Herzventrikel mit der harnstoffhaltigen Salzlösung gefüllt, und der Abschnitt der Kurve von *HS* bis *S* erhalten (siehe Textfigur).

In *S* wurde die harnstoffhaltige Lösung durch die 3,5-proz. NaCl-Lösung ersetzt, indem zweimal mit dieser Lösung die Herzhöhlen ausgespült wurden (wie es an der Fußlinie der Kurven zu ersehen ist, denn bei jedem Heraussaugen der Flüssigkeiten sinkt natürlich die Herzspitze um ein wenig herunter, um beim Wiederfüllen infolge der Wandausdehnung zu der vorherigen Höhe zurückzukehren).

Man sieht, daß infolgedessen die Herztätigkeit nach einer anfänglichen Erhöhung (die — wie wir sehen werden — von der mit der neuen Lösung hinzugefügten neuen Sauerstoffmenge sehr wahrscheinlich abhängt), allmählich und stetig abnimmt, um nach ungefähr 12 Minuten fast gleich Null zu werden.

In diesem Augenblick (*HS* der Kurve) wird die Kochsalzlösung durch die harnstoffhaltige ersetzt und zwar wird sie dreimal nacheinander erneuert. Wie man sieht, erholt sich das Herz infolgedessen vollkommen, und hierauf geht die Herztätigkeit verhältnismäßig ungestört weiter.

Nachdem so die Unentbehrlichkeit des Harnstoffes in einer künstlichen Spülflüssigkeit für das herausgeschnittene Selachierherz sicher festgestellt war, tauchten nun von selbst mehrere Fragen auf, die ich zu lösen suchte.

1) Was ist die Minimalmenge von Harnstoff, die eben noch im stande ist, die Herztätigkeit für eine längere Zeit ungestört zu erhalten?

2) Von welcher Eigenschaft des Harnstoffes hängt seine begünstigende Wirkung ab? oder mit anderen Worten, ist derselbe durch andere chemisch verwandte Stoffe zu ersetzen?

3) Ist der Harnstoff im stande, die übrigen Bestandteile des Blutes, und zwar das Kochsalz, zu ersetzen?

4) Was für eine Wirkung entfaltet der Harnstoff auf die Herztätigkeit, wenn er in einer größeren Menge zu der künstlichen Lösung hinzugefügt wird, als er im normalen Selachierblut vorhanden ist?

5) Und im Anschluß an alle diese Fragen entsteht noch die nach der Bedeutung des Sauerstoffes für die Herztätigkeit dieser Tiere.

Diese Fragen bildeten den Ausgangspunkt einer Reihe von Versuchen, die ich hier zum Teil, wie sie im Protokoll beschrieben sind, wiedergeben möchte.

Versuch 10. 17. Aug. 1905. Kleine weibliche Torpedo ocellata, normal. Operationsverfahren wie gewöhnlich. Das noch mit eigenem Blut gefüllte Herz befindet sich unter einer Glasglocke (feuchte Kammer) in Gegenwart der Luft. Für künstliche Sauerstoffversorgung wurden auch diesmal keine weiteren Maßregeln getroffen. An der äußeren Wand der Herzkanüle werden mit zwei Glasbleistiftstrichen das oberste und unterste Niveau der Blutsäule während der systolischen Leerung bezw. der diastolischen Wiederfüllung markiert. Außentemperatur 25° C.

10^{20} vorm. Operation. Das Herz schlägt noch mit eigenem Blut gefüllt.

10^{30} vorm. Ventrikel zeigt 53 kräftige Schläge pro Minute. Vorhof ebensoviele; ganz regelmäßige Tätigkeit.

10^{37} vorm. 55 Schläge pro Minute ut supra. Die Herzhöhlen werden vom Blut befreit, indem man sie mit einer Lösung von 3 g NaCl + 0,5 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser 3mal ausspült, hierauf wird das Herz mit derselben Lösung gefüllt, in einer Menge, die der vorherigen Blutmenge vollkommen entspricht, durch Berücksichtigung der Bleistiftstriche an der Kanülenwand.

10^{45} vorm. 62 Schläge pro Minute. Die Höhe der Flüssigkeitssäule bei jeder systolischen Leerung ist jedoch niedriger als früher. Die Flüssigkeit wird erneuert.

11^{00} vorm. 37 Schläge pro Minute, sehr schwache Tätigkeit; der Vorhof entleert sich bei jeder Systole nicht mehr vollkommen und dehnt sich immer mehr aus (Abnahme des Muskeltonus). Die Höhe der systolischen Kammerleerung ist auf die Hälfte heruntergesunken.

11^{16} vorm. 28 überaus schwache Schläge. Höhe der Flüssigkeitssäule bei jedem Puls weniger als ein Drittel des Beginns.

Die Lösung wird herausgesaugt und durch gleiche Menge von einer Lösung ersetzt, die 2 g NaCl + 2,2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält.

11^{21} vorm. 38 Schläge pro Minute, überaus kräftige Tätigkeit. Die Höhe der Flüssigkeitssäule bei jeder Systole der Kammer wie am Beginn des Versuchs. Die erholende Wirkung ist fast unmittelbar eingetreten.

11^{50} vorm. 44 Schläge, ganz regelmäßige und kräftige Herztätigkeit, ut supra.

12^{00} mittags. 44 Schläge ut supra.

12^{17} nachm. 44 Schläge ut supra, überaus kräftige Tätigkeit. Die Lösung wird vom Herzen entfernt und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 2,5 g NaCl + 1 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält.

12^{21} nachm. 46 Schläge ut supra.

12^{40} nachm. 70 Schläge pro Minute! sehr schneller Rhythmus; die Höhe der einzelnen systolischen Leerung ist dabei um ein wenig niedriger als zuvor.

1^{00} nachm. 74 Schläge ut supra, sehr kräftige und regelmäßige Tätigkeit.

1^{21} nachm. 70 Schläge ut supra. Es werden einige Tropfen der Lösung in die Kanüle nachgegossen, zum Ersatz der geringen Flüssigkeitsmenge, die durch die Herzwand herausfiltriert ist.

2^{30} nachm. 72 Schläge, alles wie oben.

3^{15} nachm. 72 Schläge, unverändert. Die Lösung wird ausgewaschen und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 2 g NaCl + 2,2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält.

4^{00} nachm. 70 Schläge, unverändert. Die Flüssigkeit wird erneuert.

4^{37} nachm. 70 Schläge ut supra.

5^{25} nachm. 70 Schläge. Kraft und Höhe der einzelnen Kammersystole ganz wie am Beginn des Versuchs; sehr regelmäßiger Rhythmus.

18. Aug. 1905. 1^{00} nachm. 70 Schläge pro Minute. Die Höhe der einzelnen Systole ist auf weniger als die Hälfte heruntergesunken. Von gestern bis jetzt ist es immer dieselbe Lösungsmenge, die das Herz gespeist hat.

1^{42} nachm. 70 Schläge ut supra. Die Flüssigkeit wird entfernt und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 3 g NaCl + 0,5 g Harnstoff enthält.

2^{16} nachm. Mehr als 74 Schläge, die aber viel schwächer sind.

4^{20} nachm. 68 überaus schwache Schläge. Die Flüssigkeit wird entfernt und durch die gleiche Menge der 2 NaCl + 2,2-proz. Harnstofflösung ersetzt.

5^{00} nachm. 70 Schläge, die kräftiger sind als zuvor. Die Höhe der einzelnen Systole beträgt die Hälfte derjenigen vom Versuchsbeginn.

5^{30} nachm. Ut supra, ganz regelmäßiger und verhältnismäßig kräftiger Rhythmus.

19. Aug. 1905. 10^{25} vorm. 16 sehr schwache Schläge pro Minute. Die Flüssigkeit wird erneuert.

11^{00} vorm. Bewegt sich kaum mehr. Die angewendete Flüssigkeit wird auf ihre Reaktion geprüft; es zeigt sich, daß sie stark alkalisch ist, offenbar infolge von eingetretener ammoniakalischer Harnstoffgärung. Es wird sofort eine neue bereitet, die 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält. Durch diese wird die alte aus dem Herzen ausgewaschen und ersetzt.

12^{06} nachm. 20 Schläge pro Minute. Die Herztätigkeit ist von neuem kräftig genug geworden.

2^{12} nachm. 28 verhältnismäßig kräftige Schläge pro Minute.

3^{04} nachm. 30 Schläge ut supra. Erneuerung der Flüssigkeit.

5^{00} nachm. Bewegt sich noch, allerdings schwach.

Dieses Herz hat mehr als 55 Stunden nach seiner Isolierung vom Körper überlebt.

Aus diesem Versuch und aus anderen ähnlichen, die hier nicht in extenso mitgeteilt werden sollen, ergibt sich also:

1) Daß eine Salzlösung, die 0,5 Proz. Harnstoff und 3 Proz. NaCl enthält, nicht im stande ist, für längere Zeit die Tätigkeit eines ausgeschnittenen Selachierherzens ungestört zu erhalten.

2) Daß eine Salzlösung, die nur 1 Proz. Harnstoff und 2,5 Proz. NaCl enthält, ebenfalls noch nicht vollkommen im stande ist, für längere Zeit die Herztätigkeit zu erhalten.

3) Daß eine Salzlösung, die 2—2,2 Proz. Harnstoff und 2 Proz. NaCl enthält, am besten geeignet ist, um die Herztätigkeit für sehr lange Zeit ungestört zu erhalten.

Andere Ergebnisse dieses Versuchs werden unten im Anschluß an ähnliche Resultate aus anderen Versuchen hervorgehoben werden.

Versuch 12. 19. Aug. 1905. Eine kleine Torpedo ocellata, normal. Operationsverfahren wie im vorhergehenden Versuch 10. Das noch mit eigenem Blut gefüllte Herz schlägt in einer feuchten Kammer bei Luftgegenwart. Außentemperatur 24° C.

11^{30} vorm. Operation.

11^{42} vorm. 60 regelmäßige kräftige Schläge pro Minute.

11^{44} vorm. 58 Schläge, wie oben. Das Herz wird vom Blut befreit und dasselbe durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 0,5 g NaCl + 4 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält. Sofort hiernach tritt fast vollständige systolische Starrheit der Herzkammer ein, weshalb die einzelnen Systolen ganz klein werden; eine ungeheuere Tonuszunahme der Herzmuskulatur. Wird ausgewaschen und die Flüssigkeit durch eine Lösung ersetzt, die 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält. Unmittelbar darauf setzt eine regelmäßige Herztätigkeit wieder ein.

12^{06} nachm. 58—60 regelmäßige kräftige Schläge, alles wie anfangs, dieselbe Höhe der einzelnen Systolen, dieselbe Regelmäßigkeit des Rhythmus. Die Flüssigkeit wird erneuert.

12^{45} nachm. 46 regelmäßige kräftige Schläge pro Minute. Wird ausgewaschen und die Flüssigkeit durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 1 g NaCl + 3 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält. Unmittelbar darauf beobachtet man, daß die Herzkammer ungeheuer ihren Muskeltonus erhöht, so daß die einzelnen Systolen viel weniger ausgedehnt sind, als zuvor, denn keine vollkommene diastolische Erschlaffung des Herzens tritt ein.

12^{50} nachm. 42 Schläge ut supra.

12^{54} nachm. Der gesteigerte Tonus hat etwas nachgelassen. 22 Schläge der Kammer pro Minute, während der Vorhof 44 Schläge vollführt, d. h. die Kammer reagiert auf jede zweite Kontraktion des Vorhofes.

1^{09} nachm. 36 Schläge der Kammer pro Minute. Der Rhythmus ist aber nicht vollkommen regelmäßig, es treten Perioden auf. Die Flüssigkeit wird erneuert.

2^{10} nachm. 30 Schläge der Kammer. 62 Schläge des Vorhofs pro Minute. Die Höhe der einzelnen Systolen = $^{2}/_{3}$ der anfänglichen Höhe.

2^{30} nachm. 60 Schläge der Kammer und des Vorhofs, synchronischer Rhythmus der beiden Herzabschnitte. Es besteht noch

immer Neigung zur Periodenbildung. Wird ausgewaschen und mit einer Lösung gefüllt, die 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält.

3^{00} nachm. 58 ganz regelmäßige Schläge beider Herzabschnitte. Die Höhe der Systolen gleich wie am Beginn des Versuchs.

3^{39} nachm. 52 kräftige Schläge. Die Lösung wird durch eine andere ersetzt, die 2,5 g NaCl + 1 g Harnstoff in 100 ccm Wasser enthält.

3^{45} nachm. 60 ganz regelmäßige und kräftige Schläge. Tonus der Herzmuskulatur vielleicht etwas herabgesetzt.

4^{30} nachm. 52 Schläge ut supra. Flüssigkeit erneuert.

4^{50} nachm. 40 Schläge und Perioden. Die Kraft der einzelnen Systole ist noch wie am Versuchsbeginn. Wird durch 2 NaCl + 2 Harnstoff in 100 ccm Wasser ausgespült und ersetzt. Unmittelbar darauf beobachtet man einen systolischen Stillstand des Herzventrikels, der nach kurzer Zeit vorübergeht. Der Halbkontraktionszustand bleibt noch bestehen, so daß die einzelnen Systolen wenig umfangreich sind.

5^{07} nachm. Die Tonussteigerung ist vorüber. 20 kräftige Schläge der Kammer und 40 Schläge des Vorhofs. Wird durch 2,5 NaCl + 1 Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Sofort beobachtet man einen schnelleren Herzrhythmus.

5^{17} nachm. 36 Schläge. Perioden. Wird durch 1 NaCl + 3 Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Unmittelbarer dauernder systolischer Stillstand. Dann treten sehr wenig ausgedehnte Systolen zu tage. Nun wird die Lösung entfernt und an Stelle derselben die gleiche Menge von 3,5-proz. NaCl-Lösung gesetzt. Unmittelbare Erschlaffung des Herzventrikels. 20 Schläge regelmäßig, kräftig und umfangreich. Wird ausgewaschen und durch 2 NaCl + 2 Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Man beobachtet eine deutliche Tonuszunahme der Herzmuskulatur.

NB. Die angewendeten Harnstofflösungen, auf ihre Reaktion geprüft waren nicht alkalisch.

Aus diesem Versuch ergibt sich nun:

1) Daß eine künstliche Lösung, die nur 0,5 g NaCl und 4 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält, nicht im stande ist, die Tätigkeit eines ausgeschnittenen Torpedoherzens ungestört zu erhalten.

2) Dasselbe gilt auch, obwohl natürlich in einem geringeren Grade, für eine Lösung, die 1 g NaCl und 3 g Harnstoff in 100 ccm Wasser enthält.

3) Solche Lösungen, die harnstoffreicher und dementsprechend kochsalzärmer sind, als die Lösung (2 g NaCl + 2 g Harnstoff), die dem Optimum entspricht, bedingen eine eigentümliche Veränderung in dem Kontraktionszustand des Herzmuskels, indem sie den Tonus desselben steigern, und diese Steigerung kann eben bis zu einem systolischen Stillstand führen.

4) Die Salzlösungen hingegen, die harnstoffärmer sind, bedingen — wie aus den früher mitgeteilten Versuchen (S. 82) hervorgeht — ausnahmslos eine Tonusabnahme des Herzmuskels, die in extremen Fällen zu einem diastolischen Stillstand führt.

Wir werden unten sehen, ob diese entgegengesetzten Wirkungen von der zu starken Harnstoffdosis oder aber vom Fehlen des Kochsalzes im ersten Falle, und vom Fehlen des Harnstoffes oder der zu starken Dosis an Kochsalz im zweiten Falle abhängen.

Versuch 19. 7. Okt. 1905. Torpedo marmorata, normal. Operationsverfahren, wie gewöhnlich. Die Herzspitze, mit einem isotonischen Schreibhebel verbunden, verzeichnet die eigenen Bewegungen auf einer berußten Trommel des Straubschen Kymographions, dessen Gang ein mittlerer ist. In die Herzkanüle wurde ein zweites, fein zugespitztes Glasröhrchen eingeführt, dessen Ende in die Speiseflüssigkeit eintaucht. Dieses Glasröhrchen ist mit einer Sauerstoffbombe verbunden derart, daß man bequem und beliebig durch dasselbe einen Sauerstoffstrom in die oberste Schicht der Herzlösung hindurchperlen lassen kann. Das Herz befindet sich während des Versuchs in einer feuchten Kammer. Außentemperatur 20° C (siehe Tafel 5).

12^{00} mittags. Operation.

12^{15} nachm. Der erste Abschnitt der Kurve (erste untere Etage, links, an der Tafel) wird verzeichnet. Das Herz ist von einer Lösung gespeist, die 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält. Kein Sauerstoffstrom tritt durch die Herzlösung durch. 40 Schläge pro Minute.

Dann wird das Kymographion aufgehalten; infolgedessen schreibt der Hebel die einzelnen Zuckungen an derselben Papierstelle, wodurch die dicken weißen Striche entstehen, die auf der Tafel das Anhalten der Trommel zeigen.

12^{37} nachm. Das Kymographion wird wieder in Gang gebracht und einige (8) Schläge verzeichnet. Die Höhe der einzelnen Systolen ist niedriger geworden.

Jetzt leitet man O_2 durch die Herzflüssigkeit für einige Minuten durch.

12^{40} nachm. Das angehaltene Kymographion wird nochmals in Gang gesetzt. Die Sauerstoffwirkung tritt ganz deutlich zutage. Die einzelnen Systolen erreichen allmählich ihre ursprüngliche Höhe. 40 Schläge pro Minute.

12^{45} nachm. Die harnstoffhaltige Lösung wird entfernt, und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 2 g NaCl + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Leitungswasser enthält. 36 Schläge pro Minute ohne Sauerstoff.

12^{54} nachm. Man beobachtet schon Erweiterung des Herzens, besonders des Vorhofes (Tonusabnahme); nach der Verzeichnung der ersten Schläge wird für eine Minute Sauerstoff durchgeleitet. Die Sauerstoffwirkung tritt auch diesmal deutlich zu Tage.

1^{05} nachm. Man leitet nochmals Sauerstoff hindurch. Die Erweiterung des Herzens (Tonusabnahme) wird immer mehr ausgesprochen: die einzelnen Systolen werden immer niedriger.

. . . .

1^{15} nachm. Man erneuert die Lösung.

1^{17} nachm. Man läßt nochmals Sauerstoff zirkulieren, und zwar ununterbrochen bis 1^{25} Uhr.

1^{20} nachm. Periodenbildung: Die einzelnen Systolen sind ganz klein geworden und es besteht die Neigung des Herzens, in Diastole stillzustehen. Maximale Ausdehnung der Herzwände infolge von ungeheurer Tonusabnahme (Erschlaffung).

1^{25} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt.

. . . .

1^{50} nachm. Man leitet O_2 hindurch. Die erholende Wirkung der harnstoffhaltigen Lösung tritt ganz deutlich auf. Die Herzerweiterung ist allmählich vollkommen verschwunden. Die einzelnen Systolen haben die ursprüngliche Höhe wieder erreicht: es bestehen aber immer noch Perioden.

2^{00} nachm. (Erster Abschnitt der 2. oberen Etage der Tafel.) Die Herztätigkeit ist vollständig normal geworden. 26 Schläge pro Minute.

2^{07} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch 3,5 g NaCl in 100 ccm Wasser ersetzt: für 2 Minuten wird O_2 durchgeleitet.

2^{15} nachm. Die Schläge sind klein geworden: maximale Ausdehnung des Herzens, besonders des Vorhofes; O_2 wird wieder durchgeleitet.

2^{20} nachm. Die Herztätigkeit ist minimal geworden, es besteht Neigung, in diastolischen Stillstand überzugehen. Die Herzabschnitte strotzen von Flüssigkeit: maximale Erweiterung der Herzwände (infolge von maximaler Erschlaffung oder Tonusabnahme der Herzmuskulatur). Der Sauerstoff zirkuliert ununterbrochen.

2^{30} nachm. Salzlösung wird entfernt und durch 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Das Herz fängt sofort an sich zu erholen.

2^{35} bis 3^{10} nachm. Die Herztätigkeit wird allmählich vollkommen normal, und zwar zuerst durch Uebergang in Perioden. Die Herzwandausdehnung ist vollkommen verschwunden. Um 3^{10} 30 Schläge pro Minute.

4^{00} nachm. Das Herz schlägt noch ganz normal: die Speiseflüssigkeit ist immer noch dieselbe.

Aus diesem Versuch ergibt sich also, außer der Bestätigung der oben besprochenen Tatsache, daß

1) dem Sauerstoff bei der Tätigkeit eines ausgeschnittenen und mit künstlicher Lösung gespeisten Torpedoherzens eine hervorragende Bedeutung zukommt, indem die etwas niedriger gewordenen Systolen infolge von O_2-Durchleitung wieder wie ursprünglich groß und kräftig

werden. O_2 ist jedoch nicht im stande, die schädlichen Folgen von Harnstoffmangel in der Speiselösung zu beseitigen,

2) Rohrzucker nicht im stande ist, den Harnstoff zu ersetzen: eine Lösung, die 2 g NaCl und eine dem Harnstoffquantum entsprechende Menge ganz reinen Rohrzuckers (7 g) (Kahlbaum) in 100 ccm Leitungswasser enthielt, bedingte ganz ähnliche Störungen in der Herztätigkeit wie eine Lösung, die nur 3,5 g NaCl in 100 ccm Wasser enthielt. Beim einen wie beim anderen Falle tritt allmähliches Absinken der einzelnen Systolen auf, sowie Ausdehnung und Erweiterung der Herzwände (Tonusabnahme), das bis zum diastolischen Stillstand des strotzend mit Flüssigkeit gefüllten Herzens führt.

Auch die durch nachträglichen Ersatz durch harnstoffhaltige Salzlösung herbeigeführte Erholung tritt bei beiden Fällen unter den nämlichen Erscheinungen auf (Perioden).

3) Die schädigende Wirkung einer 3,5-proz. NaCl-Lösung wäre also lediglich vom Harnstoffmangel bedingt, und die durch eine solche Lösung bedingte Tonusabnahme (Erschlaffung, Ausdehnung der Herzwände) der Herzmuskulatur wäre dann vielleicht bloß eine Folge von Harnstoffmangel und nicht etwa eine Folge von spezifischer erschlaffender Wirkung des Elektrolyten. Im folgenden Versuche werden wir aber sehen, daß dies nicht ganz richtig ist, und daß man dem NaCl doch eine spezifische erschlaffende Wirkung auf das Herz zuerkennen muß.

Versuch 20. 17. Oktober 1905. Torpedo marmorata, normal. Operationsverfahren und Versuchstechnik wie im vorangehenden Versuch 19. Außentemperatur 19° C (siehe Tafel 6).

11^{40} vorm. Operation.

11^{50} vorm. Erster Abschnitt der Kurve (links unten in der Tafel). Das mit einer Lösung von 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser gefüllte Herz vollführt 36 regelmäßige Schläge pro Minute. Kein Sauerstoffstrom.

12^{00} mittags. Die einzelnen Systolen sind niedriger geworden. Dann wird Sauerstoff für einige Minuten durchgeleitet, seine erholende Wirkung tritt deutlich zu Tage. Die einzelnen Schläge werden kräftiger.

12^{05} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 0,5 g NaCl + 4 g Harnstoff in 100 ccm Wasser enthält. Kein Sauerstoffstrom. Sofort ganz ausgesprochene Erhöhung des Tonus der Herzmuskulatur.

12^{07} nachm. Die Tonussteigerung hat etwas nachgelassen, obwohl sie immerhin ganz deutlich hervortritt.

12^{10} nachm. Nun wird O_2 durchgeleitet. Die Tonussteigerung geht sofort in einen fast vollkommenen systolischen

Stillstand des Herzens über (die Herzhöhle wird beinahe völlig leer).

12^{15} bis 12^{32} nachm. Kein O_2 mehr. Die ungeheure Tonuserhöhung läßt allmählich nach: die einzelnen Systolen treten wieder immer deutlicher zu Tage.

12^{35} nachm. Es wird wieder O_2 durchgeleitet und infolgedessen erhöht sich nochmals um etwas der Tonuszustand der Herzmuskulatur.

12^{40} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Kein O_2-Strom. Sofort verschwindet die Tonussteigerung des Herzventrikels, und die Tätigkeit beginnt, allmählich wieder normal zu werden.

. . . .

12^{47} bis 12^{55} nachm. Es wird O_2 durchgeleitet. Die Tätigkeit des Herzens ist ganz normal, wie am Versuchsbeginn geworden.

1^{00} nachm. (Zweite Etage der Kurve, siehe Tafel 6.) Ebenso.

1^{04} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 2 g NaCl + 1 g Harnstoff + 2 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser enthält. Kein O_2.

1^{10} nachm. Die Schläge sind niedriger geworden, infolge von O_2-Mangel, denn um

1^{11} nachm. wird O_2 durchgeleitet und die Herztätigkeit wird wieder normal.

1^{15} nachm. Die Lösung wird erneuert. Kein O_2.

1^{22} nachm. Die Systolen sind niedriger geworden.

1^{25} bis 1^{37} nachm. wird O_2 durchgeleitet und die Systolen werden nochmals normal. 30 Schläge pro Minute.

1^{38} nachm. Die Lösung wird entfernt und durch die gleiche Menge einer Lösung ersetzt, die 2 g Harnstoff + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser enthält. Kein O_2. Sofort tritt ungeheuere Tonuserhöhung der Herzmuskulatur ein. Die Herzhöhle ist fast leer und die einzelnen Systolen sind infolgedessen weniger umfangreich.

1^{43} nachm. Ebenso.

1^{47} nachm. wird O_2 durchgeleitet. die systolische Kontraktur bleibt noch bestehen.

1^{52} nachm. Die Lösung wird durch 3,5-proz. NaCl-Lösung ersetzt. Unmittelbar darauf läßt die Tonuserhöhung des Herzens vollständig nach, und an deren Platz tritt Erschlaffung und diastolische Ausdehnung der Herzwände. Kein O_2.

1^{55} nachm. Die 3,5-proz. NaCl-Lösung wird entfernt und durch 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser ersetzt. Es wird O_2 durchgeleitet. Die Herztätigkeit wird allmählich wieder normal.

2^{15} nachm. Das Herz schlägt wieder vollkommen normal.

Aus diesem Versuch ergibt sich also unter anderem, daß

1) Rohrzucker nicht im stande ist, NaCl zu ersetzen. Wir haben nämlich gesehen, daß eine Lösung von 2 g Harnstoff + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser ganz genau die nämlichen Störungen am ausgeschnittenen Torpedoherzen herbeiführt, wie eine Lösung, die kein

oder allzu wenig NaCl enthält (in diesem Falle wurde eine Lösung verwendet, die 0,5 g NaCl + 4 g Harnstoff in 100 ccm Wasser enthielt). Im ersteren wie im zweiten Falle trat eine ungeheuere Erhöhung des Herztonus auf, die eben im ersteren Falle zu einem systolischen Stillstand des Herzens führte.

2) Da ferner eine Lösung, die ebenfalls 2 g Harnstoff enthält, zu der noch 2 g NaCl hinzugefügt werden, noch keine Tonuserhöhung des Herzens bedingt, die in jenem Falle auftrat, bei dem zu den 2 g Harnstoff hingegen eine den 2 g NaCl entsprechende Rohrzuckermenge hinzugesetzt wird, so müssen wir schließen, daß dem Natriumchlorid die Eigenschaft zukommt, eine erschlaffende Wirkung (Tonusabnahme) auf die Herzmuskulatur auszuüben, die der tonuserhöhenden Wirkung des Harnstoffes entgegen wirkt.

Der diastolische Stillstand durch eine 3,5-proz. NaCl-Lösung wird nun nicht bloß durch Harnstoffmangel bedingt, sondern auch durch die spezifische diastolische Wirkung des Elektrolyten und umgekehrt der systolische Stillstand einer harnstoffreicheren und kochsalzärmeren Lösung wird nicht bloß durch die spezifische systolische Wirkung des Harnstoffes, sondern auch zum Teil durch den Mangel am Elektrolyten herbeigeführt.

Nur durch diese Annahmen kann man die Tonuserhöhung durch eine 2 g Harnstoff + 7 g Rohrzucker enthaltende Lösung erklären.

3) Daß übrigens der von mir benutzte reinste kristallisierte Rohrzucker (Kahlbaum) wirklich für das Torpedoherz indifferent war, kann aus den folgenden Beobachtungen geschlossen werden:

a) Wir haben eben im letzten Versuch gesehen, daß eine Lösung, von 2 g NaCl + 1 g Harnstoff + 2 g Rohrzucker im stande ist, die normale Herztätigkeit für eine längere Zeit zu unterhalten.

b) Was aber in dieser Hinsicht, meiner Meinung nach, noch entscheidender ist, ist die Beobachtung, daß eine Lösung, die 7 g Rohrzucker + 2 g NaCl enthält (siehe den vorletzten Versuch), einen diastolischen Stillstand des Herzens herbeiführt, während hingegen eine Lösung von ebenfalls 7 g Rohrzucker + aber 2 g Harnstoff (siehe den letzten Versuch) gerade eine entgegengesetzte Wirkung, nämlich einen systolischen Stillstand, zur Folge hat. Da wir aber durch andere Versuche wissen, in denen kein Rohrzucker benutzt wird, daß eben dem NaCl eine diastolische Wirkung, sowie dem Harnstoff eine systolische Wirkung zukommt, so müssen

wir schließen, daß Rohrzucker dabei völlig indifferent ist, indem er keine spezifische schädliche Wirkung auf das Herz ausübt, und daß die Folgen der genannten Rohrzuckerlösung bloß vom NaCl, bezw. vom Harnstoff bedingt sind.

3. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse und Schlußfolgerungen.

I.

Harnstoff, der in der Menge von ca. 2 g proz. als ein normaler Bestandteil im Blutplasma von Selachiern vorkommt, stellt eine unentbehrliche und unersetzliche chemische Lebensbedingung für die normale Tätigkeit des Herzens (und sehr wahrscheinlich aller übrigen Organe) dieser Fische dar, ebenso wie das in ihrem Blute enthaltene Natriumchlorid. Diese Bedeutung des Harnstoffs hängt nicht von seiner Eigenschaft ab, Nichtelektrolyt zu sein, denn er kann dabei nicht durch einen anderen sonst für die Herztätigkeit indifferenten Nichtelektrolyten (Rohrzucker) ersetzt werden. Vielmehr steht seine hervorragende Bedeutung in untrennbarer Beziehung zu seiner spezifischen chemischen Zusammensetzung.

Wir kommen dadurch zu den eingangs erörterten theoretischen Betrachtungen zurück und finden eine ausgezeichnete Bestätigung der dort geäußerten allgemeinen Annahme, daß jede wie auch geartete chemische Veränderung des Milieu einer Zelle nicht bloß in den Salzen (Elektrolyten), sondern auch in den organischen Substanzen (Nichtelektrolyten) früher oder später — je nach der spezifischen Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Stoffe durch die für sie durchlässigen Zellmembranen — eine Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Zelle, und mithin ihrer Funktionen untrennbar nach sich zieht.

Daß bei den gewöhnlichen den Physiologen bekannten Tieren eine rasche Veränderung der Funktionen nur durch Veränderung der Serumelektrolyten zu erzielen ist, steht offenbar nur mit der Tatsache im Zusammenhang, daß bei diesen Tieren außer den Salzen keine organischen Stoffe in größerer Menge vorkommen, die ebenso, wie die Salze, rasch aus den Zellen herausdiffundieren, falls die künstliche Binnenflüssigkeit keine solchen Stoffe enthält.

II.

Bei näherer Betrachtung der spezifischen Harnstoffwirkung auf das Herz findet man das eigentümliche Verhalten, daß Harnstoff eine Wirkung ausübt, die derjenigen des Natriumchlorids diametral entgegengesetzt ist.

Man ist sogar versucht, teleologisch zu behaupten, daß der Harnstoff in größerer Menge im Blute dieser Tiere eben vorkommt, um die schädigende Wirkung des in ihnen ebenfalls so reich vorhandenen Natriumchlorids aufzuheben, zu neutralisieren oder umgekehrt.

Wir haben nämlich gesehen, daß Harnstoff eine systolische Wirkung auf das Herz ausübt, indem er den Kontraktionszustand, den Tonus der Herzmuskelzellen erhöht, was bei größeren Harnstoffmengen bis zum systolischen Stillstand des Herzens führen kann. Natriumchlorid besitzt hingegen eine diastolische Wirkung, indem es den Erschlaffungszustand des Herzens befördert, den Tonus der Herzmuskelzellen vermindert, was bei größeren NaCl-Mengen bis zum diastolischen Stillstand des Herzens führen kann.

Wir haben aber auch gesehen, das selbst die normale (2-proz.) Menge von Harnstoff bezw. von Kochsalz im stande ist, diese spezifischen Störungen der Herztätigkeit (systolischen bezw. diastolischen Stillstand) herbeizuführen, wenn in der Lösung die entgegengesetzt wirkende Substanz (NaCl im ersteren Falle, Harnstoff im zweiten) nicht vorhanden ist, wie dies der Fall war in Versuch 20 und 19, wo wir 2 g Harnstoff + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser, resp. 2 g NaCl + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Wasser angewendet haben.

Wir müssen also schließen, daß in der normalen Lösung von 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Wasser (die der chemischen Zusammensetzung des Blutserums dieser Tiere entspricht), die systolischen und diastolischen Wirkungen der beiden Stoffe sich gegenseitig neutralisieren und ausgleichen, so daß ein regelmäßiger, fortdauernder Herzrhythmus entstehen kann.

An der Hand dieser Schlußfolgerung könnte man auch annehmen, daß im Blute der höheren Wirbeltiere (Knochenfische, Amphibien etc.), wo das Natriumchlorid in auffallend geringerer Menge (etwa 0,6 Proz.) vorkommt, auch der Harnstoff in ganz geringer Menge im Blute aufgehalten und die Hauptmenge desselben durch die Nieren ausgeschieden wird.

Es ist aber auch möglich, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß Harnstoff eine ähnliche, tonuserhöhende oder systolische Wirkung auch auf das Herz der sämtlichen Wirbeltiere ausübt. Ich behalte mir vor, demnächst Versuche nach dieser Richtung anzustellen; indessen hat ja LAMBERT[1]), im Anschluß an meine Untersuchungen[2]) an Torpedoherzen, in einer Mitteilung angegeben, daß Harnstoff — in geringen Mengen — eine erholende Wirkung auf ausgeschnittene und lange Zeit mit Salzlösungen pulsierende Froschherzen ausübt. Auch hier liegt der Gedanke nahe, daß Harnstoff seine systolische Wirkung auf ein durch Salzlösungen „erschöpftes“ Herz entfaltet, d. h. die spezifische Wirkung der Salze (NaCl) aufhebt.

In einer ähnlichen Weise kann man die eingangs erwähnten Ergebnisse von GÖTHLIN erklären (siehe S. 73). Er fand nämlich, daß ein durch RINGERsche Lösung „erschöpftes“ Froschherz wieder zur Erholung gelangt, wenn es an Stelle der Salzlösung mit einer entsprechenden Blutmischung gefüllt wird; er konnte nur nicht genau feststellen, von welchem Blutserumbestandteil diese erholende Wirkung abhängig ist. Nun erscheint mir wahrscheinlich, daß diese erholende Wirkung dem im Blut ja immer vorhandenen Harnstoff auch in diesem Fall zuzuschreiben ist.

Auf jeden Fall habe ich gezeigt, daß dem Harnstoff für die Selachier (sowohl betreffs der Herztätigkeit, wie wahrscheinlich der Tätigkeit der übrigen Organe dieser Tiere) eine hervorragende Lebensbedeutung zukommt. Wir können schließen, daß nur infolge dieser physiologischen Bedeutung der große Reichtum dieser Tiere an Harnstoff erklärlich ist, und nicht etwa durch die aprioristische Erklärung von v. SCHRÖDER[3]), daß er nämlich „in der Trägheit, mit welcher die Niere denselben ausscheidet, seine Erklärung findet“.

Im Einklang hiermit steht auch die andere von mir festgestellte Tatsache, daß bei Selachiern, denen fast das ganze Blut entnommen wurde, binnen kurzer Zeit in dem sonst stark verdünnten, d. h. an Blutkörperchen und an Eiweißkörpern ärmeren Blut der Harnstoff in der normalen Menge wieder auftritt.

Im Einklang damit steht ferner die in diesen Tagen von mir

---

1) LAMBERT, Rôle favorable de l'urée etc. C. R. de la Soc. de Biol., T. 59, 1905, No. 33, 24 Nov.

2) BAGLIONI l. c.

3) v. SCHRÖDER l. c.

festgestellte Tatsache, daß im Harn von hungernden Scyllium eine ganz geringe Menge Stickstoff (Harnstoff) im Gegensatz zur unter allen Umständen immer großen Menge Harnstoffstickstoff ihres Blutserums abgeschieden wird. Es besteht also hier die für die allgemeine Nierenphysiologie höchst wichtige Erscheinung einer Retention im Blute des für diese Tiere so nützlichen Harnstoffes.

III.

In Bezug auf die „systolische“ Wirkung des Harnstoffes für die Selachierherzen möchte ich hier noch eine Besonderheit erwähnen, die W. Straub[1]) an Torpedoherzen gefunden hat. Im Gegensatz zu den Herzen der übrigen Wirbeltiere fand er unter anderem, daß hier der zum sogenannten systolischen Stillstand führende Schrumpfungsprozeß der Ventrikelmuskelzellen nach Antiarinvergiftung fehlt. Nun benutzte er als Speiseflüssigkeit für seine Versuche am ausgeschnittenen Torpedoherzen eine „Mischung von Torpedoblut und 3,4-proz. NaCl-Lösung zu gleichen Teilen“, da er sah, daß die übliche 3,4-proz. NaCl-Lösung „sehr bald empfindliche Störungen“ hervorbringt.

Die von Straub angewendete Flüssigkeit enthielt aber nicht die nötige Menge Harnstoff — die, wie wir gesehen haben, ca. 2 Proz. beträgt, sondern nur die Hälfte davon (ca. 1 Proz.) die er mit dem Blut zu dem gleichen Teile von 3,4-proz. NaCl-Lösung hinzusetzte.

Dann ist es möglich, daß die von ihm dem Torpedoherz als besondere Eigenschaft zugeschriebene Erscheinung des Fehlens eines systolischen Stillstands infolge von Antiarinvergiftung nichts anderes war, als eine Folge von Mangel an Harnstoff (dessen Wirkung ja eine systolische ist) und von Ueberschuß an NaCl, welches eben erschlaffend auf das Herz einwirkt, und so konnte die Antiarinwirkung in dieser Hinsicht aufgehoben, neutralisiert werden.

Diese Bedeutung des Harnstoffes, dieses so allgemein verbreiteten Stoffwechselproduktes der stickstoffhaltigen Stoffe bei Organismen, bietet übrigens die Veranlassung für noch manche andere theoretische Betrachtungen von mehr minder allgemeinem physiologischen Charakter, die aber hier — der Kürze halber — nicht weiter auseinanderzusetzen sind.

---

1) W. Straub, Toxikologische Untersuchungen an Selachierherzen. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42.

IV.

Hinsichtlich der allgemeinen Physiologie des Herzens sei hier noch ein anderer wichtiger Umstand besonders hervorgehoben, der ebenfalls aus den hier mitgeteilten Untersuchungen hervorgeht.

Man weiß, daß es diastolische und systolische Herznerven gibt, sowie daß auch alle Herzgifte in letzter Instanz entweder diastolisch oder systolisch wirken. Wir haben nun hier gesehen, daß chemische Veränderungen in der Zusammensetzung der Speiseflüssigkeit des Herzens ganz ebenso in letzter Instanz auf die Herztätigkeit einwirken, sie hatten entweder diastolische Wirkung oder systolische Wirkung zur Folge.

Diese völlige Uebereinstimmung der Folgen von Nervenerregungen, von Giftwirkungen und von Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der Speiseflüssigkeit kann nicht eine zufällige Tatsache darstellen. Wir werden vielmehr zu der Annahme gezwungen, daß dies einer inneren Eigenschaft der Herzmuskelzelle entspringt. Die „spezifischen“ Wirkungen der Herznerven, der Herzgifte etc. sind nämlich nichts anderes als der Ausdruck der „spezifischen“ Funktion der Herzmuskelzellen. Vom „Spezifischen“ haben sie nichts anderes gegenüber den übrigen Nerven, Giften etc., als daß sie auf das Herz wirken. Ihre allgemeine „diastolische oder systolische“ Folgewirkung hängt hingegen von der „spezifischen“ Funktion der Herzmuskelzellen ab, **nur** in dem einen Sinne oder in dem anderen Sinne zu reagieren.

Wir haben es auch hier mit dem fundamentalen Gesetz unseres großen Meisters, Joh. Müller, von der spezifischen Energie der lebendigen Substanz, zu tun. Wir finden also hier am Herzen ganz dieselben Verhältnisse, die ich am Zentralnervensystem gefunden habe[1]).

V.

Hier folgt nun die besondere Hervorhebung von einigen weiteren Erscheinungen, die aus diesen Untersuchungen hervorgehen und welche für die allgemeine Physiologie des Herzens wichtig erscheinen.

a) Zuerst die Sauerstoffbedeutung. Wir haben gesehen, daß auch für die Selachierherzen die nunmehr sichergestellte Tat-

1) S. Baglioni, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarkes. Archiv für (Anat. u.) Physiol., 1900, Sppl.-Bd.

sache besteht, daß für längere normale Tätigkeit des Herzens eine beständige O_2-Zufuhr notwendig ist. Bei den Fischen findet man sogar einen weiteren morphologischen Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme: die Kranzarterien, die zur Ernährung des Herzmuskels dienen, entspringen, wie wir eingangs erwähnt haben, wohl nicht aus der Aorta, sondern erst aus den Kiemenvenen, d. h. nachdem das Blut durch die Kiemenatmung O_2 aufgenommen und CO_2 abgegeben hat.

Wir sahen nun (vergl. z. B. Versuch 19 u. 20), daß nach längerem Ausbleiben von O_2-Zufuhr die Herzsystolen schwächer und niedriger werden, wird aber O_2 durch die Spülflüssigkeit wieder durchgeleitet, so tritt sofort die normale Herztätigkeit wieder auf.

b) Was wir ferner an diesen Herzen sehr oft Gelegenheit hatten zu beobachten, ist das sogenannte LUCIANIsche Phänomen, die Periodenbildung.

Im Einklang mit sonstigen Untersuchungen am Herzen fanden wir, daß jedesmal wenn eine chemische Veränderung in der Spülflüssigkeit zum Stillstand des Herzens führte, vor dem schließlichen Verschwinden der Herztätigkeit Perioden auftraten. Außerdem fanden wir aber, daß auch der vollkommenen Erholung und der normalen Wiederherstellung der Herztätigkeit (durch nachträgliche Entfernung der störenden chemischen Einwirkung) auch Perioden vorangehen. Man kann also mit Recht schließen, daß die Perioden der Herztätigkeit der Ausdruck eines mittleren Lebenszustandes sind und daher eine Uebergangsstufe darstellen können, sowohl von normaler Tätigkeit zum schließlichen Stillstand, wie umgekehrt von ganz tiefstehender Tätigkeit zur normalen Aktivität des Herzens.

c) Eine weitere Erscheinung konnten wir auch sehr oft an diesen Herzen beobachten, d. i. die sogenannte Herzblockade, die darin besteht, daß die Kammer nicht nach jeder Vorhofskontraktion eine Systole vollführt, sondern erst nach jeder zweiten oder dritten, als ob in der Atrioventrikularfurche ein Hindernis zum weiteren Verlauf der Herzkontraktionswelle bestünde.

Dies war immer der Fall, wenn die schädigenden Lösungen nur auf die Kammer einwirkten, indem sie durch die Atrioventrikularklappe keinen freien Weg zum Vorhofsinnern vorfanden (vergl. Versuch 1 etc.). Dadurch konnten natürlich bloß die Ernährungszustände der Kammer beeinflußt werden.

In Form von Sätzen folgen nun bloß die durch diese Untersuchungen experimentell gewonnenen Ergebnisse. Wegen der theoretischen Betrachtungen und Schlußfolgerungen verweise ich auf die obigen Seiten.

Sätze.

1) **Zum weiteren normalen Ueberleben eines ausgeschnittenen Selachierherzens ist Harnstoff ebenso unentbehrlich wie Natriumchlorid. Die dazu geeignetste künstliche Lösung enthält 2 g Harnstoff + 2 g NaCl in 100 ccm Leitungswasser, ein Prozentgehalt, welcher der chemischen Zusammensetzung des Blutes dieser Tiere genau entspricht.**

2) Die spezifische Wirkung des Harnstoffes auf das Herz dieser Tiere besteht in einer Tonuserhöhung der Herzmuskelzellen, die bei größeren abnormen Gaben zu einem „systolischen“ Stillstand des Herzens führt. Seine Wirkung ist derjenigen des Natriumchlorids diametral entgegengesetzt, denn

3) die spezifische Wirkung des Natriumchlorids auf das Selachierherz besteht hingegen in einer Tonusabnahme der Herzmuskelzellen, die bei größeren abnormen Gaben zu einem typischen „diastolischen“ Stillstand des Herzens führt.

4) Der normale Herzrhythmus bei den Selachiern wird also dadurch bedingt, daß die beiden genannten Stoffe, die im Blute dieser Tiere so reichlich vorkommen, sich gegenseitig in ihren Herzwirkungen kompensieren.

5) Sauerstoffzufuhr stellt auch für das Herz dieser Tiere eine notwendige Lebensbedingung dar.

6) Bildung von Perioden tritt jedesmal auf, wenn das Herz infolge von schädigender Wirkung der chemischen Bedingungen von seiner normalen Tätigkeit zu einer solchen abnorm tiefstehenden oder gar zum Einstellen derselben übergeht, sowie auch wenn das Herz von einer solchen Verminderung allmählich sich erholt und seine normale Tätigkeit wieder erlangt.

Tafelerklärung.

Tafel 5.

7. Okt. 1905. Torpedo marmorata. Myogramm des ausgeschnittenen und mit verschiedenen isotonischen Lösungen gefüllten Herzens (siehe den Text, S. 86).

Von links nach rechts zu lesen: zuerst wurde die untere Etage verzeichnet und dann die oberste Etage, die eine ununterbrochene Fortsetzung der ersten darstellt.

Die an der ersten Etage der Kurve unterhalb der Abscisse und an de zweiten Etage oberhalb der Kurve angeführten Zeitangaben entsprechen gena denjenigen des Textes.

Die angewendeten Lösungen waren folgende:

a) 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit angedeutet),

b) 2 g NaCl + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit I angedeutet),

c) 3,5 g NaCl in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit III angedeute

O_2 bedeutet an der Kurve, wann der Sauerstoff durch die Herzlösung geleit wurde.

Die deutlicher hervorspringenden weißen Striche geben an der Kurve d Zeitpunkte an, in denen das Kymographion angehalten wurde.

Tafel 6.

17. Okt. 1905. Torpedo marmorata.

Alles wie an der vorangehenden Tafel, mit der Ausnahme, daß hier folgen Lösungen zur Anwendung kamen:

a) 2 g NaCl + 2 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit angegeben),

b) 0,5 g NaCl + 4 g Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit angegeben),

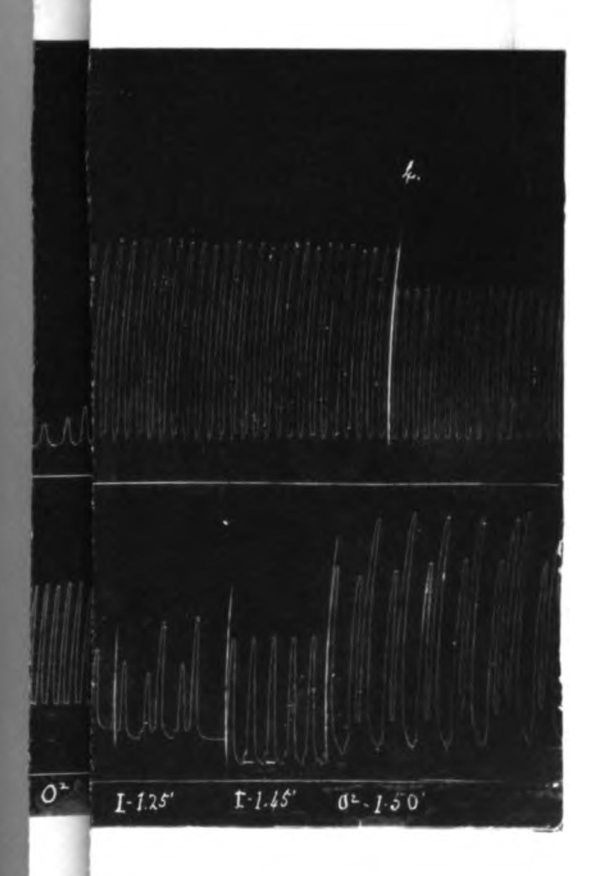
c) 2 g NaCl + 1 g Harnstoff + 2 g Rohrzucker in 100 ccm Leitungswas (in der Tafel mit III angegeben),

d) 2 g Harnstoff + 7 g Rohrzucker in 100 ccm Leitungswasser (in der Ta mit IV angegeben).

e) 3,5 g NaCl in 100 ccm Leitungswasser (in der Tafel mit V angegeben).

(Siehe den Text, S. 88.)

Taf. 5.



lag ...eproduktion von J. B. Obernetter, München.

Taf. 6.

7–1.38'

12.24'

12.55'

'ag vo[illegible]produktion von J. B. Obernetter, München.

Ricerche di elettrofisiologia secondo i criteri dell'elettrochimica.

Di G. Galeotti.

(Istituto di Patologia Generale della R. Università di Napoli.)

Con 3 figure.

(Der Redaktion zugegangen am 2. Februar 1906.)

I fenomeni elettrici della sostanza vivente non si possono interpretare, se non considerandoli analoghi a quelli che avvengono nelle soluzioni. I protoplasmi non sono infatti altro che soluzioni acquose sui generis, ed è naturale che in essi abbiano luogo dissociazioni ioniche degli elettroliti che contengono, e che quindi i movimenti della elettricità e le differenze di potenziale, che si possono stabilire tra luogo e luogo di un tessuto vivente, dipendano da spostamenti di ioni.

Conseguentemente si può a priori stabilire, che i fattori che determinano i fenomeni elettrofisiologici sono: 1) la concentrazione degli ioni e quindi anche il grado di dissociazione degli elettroliti protoplasmatici, 2) le capacità migratorie degli ioni nei colloidi, di cui il protoplasma è costituito, e queste capacità, oltre che dalla natura degli ioni stessi, dipendono dall'attrito che essi subiscono nei colloidi e dalla maggiore o minore permeabilità di certe parti del protoplasma delle cellule o anche dei sepimenti intercellulari.

L'indirizzo moderno di studiare i fenomeni elettrofisiologici da un punto di visto elettrochimico è stato accolto con generale favore, ed a me basta ricordare in tal proposito i lavori di Mac Donald, di Oker-Blom, di Bernstein, di Straub etc.

Io pure ho voluto seguire questa direzione nello studio dei fenomeni della elettrobiologia e, nelle brevi note seguenti, riassumerò alcuni dei resultati ottenuti.

I. Sulle forze elettromotrici che si stabiliscono nelle superfici della pelle di rana in contatto con vari elettroliti.

Una membrana diviene sede di una differenza di potenziale quando, immersa in una soluzione di elettroliti, essa sia diversamente per-

meabile ad una specie di ioni, in modo che permetta la migrazione di alcuni e altri ne trattenga: quindi tra fenomeni elettrici e permeabilità di una membrana esistono relazioni assai strette e un fenomeno può servirci di guida per il riconoscimento e la misurazione dell'altro.

In un mio precedente lavoro[1]), studiando le forze elettromotrici che si sviluppano sulla pelle di rana in contatto con varie soluzioni di elettroliti, venni alle seguenti conclusioni:

1) La pelle vivente di rana, in contatto con varie soluzioni saline, in generale diviene sede di una F. E., che dura fino a che la pelle è vivente, quando invece la pelle è stata uccisa ogni F. E. scompare.

2) La grandezza e la direzione di queste F. E. dipende principalmente dalle qualità degli elettroliti adoperati, ed è notevole che nelle soluzioni di KCl, di KBr e di KJ non si ha alcun fenomeno elettrico, il che dimostra che la pelle di rana non possiede di per sè alcuna proprietà bioelettrica.

3) I resultati di esperienze sulla permeabilità della pelle di rana e sui fenomeni elettrici, che essa presenta, concordano in modo da costituire una prova, che realmente questi fenomeni elettrici sono da attribuirsi alla differente permeabilità della pelle di rana di fronte a vari elettroliti. Così ho potuto, tra altro, constatare che questa membrana è intieramente permeabile per il catione K^+ e per gli anioni Cl^-, Br^-, J^- in ambedue le direzioni, cioè tanto dall'esterno verso l'interno, che dall'interno verso l'esterno, mentre per il catione Na^+ è impermeabile dall'interno verso l'esterno. Per le altre specie di ioni la pelle di rana è più o meno impermeabile.

Recentemente è apparso un lavoro di M. Chanoz[2]), il quale ha fatto esperimenti analoghi ai miei, adoperando però soluzioni acide.

Io ho voluto controllare queste ricerche ed ho ripreso così l'argomento già in parte svolto e trattato.

Sul metodo di ricerca basteranno poche parole. I pezzetti di pelle, tolti dalla rana ancora vivente, venivano tesi sopra il bordo di una provetta, acconciamente spezzata, e poi immersi in un vasetto contenente la soluzione da studiarsi, mentre con un po' della stessa soluzione si riempiva il tubo. Tanto nel vasetto quanto nel tubo si

---

1) Galeotti, Ueber die elektromotorischen Kräfte, welche an der Oberfläche tierischer Membranen bei der Berührung mit verschiedenen Elektrolyten zu stande kommen. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 49, 1904, p. 5.

2) Chanoz, Contribution à l'étude des phénomènes électriques présentés par la peau récente de la grenouille au contact des dissolutions acides. Journ. de Physiol. et de Path. gén., T. 7, 1905, No. 5.

No. dell'esperimento	Soluzione adoperata	Regione della rana da cui fu tolta la pelle	Tempo in minuti	F. E. in Millivolts
1	$HCl\frac{n}{10}$	ventre	0	— 5,0
			7	— 7,0
			17	— 5,6
2	»	dorso	0	— 10,0
			10	— 5,5
			20	— 5,2
3	»	ventre	0	— 5,1
			10	— 7,2
4	»	dorso	0	— 12,4
			10	— 5,1
			20	— 2,6
			35	— 1,7
			55	0
5	»	dorso	0	— 5,5
			5	— 6,2
			15	— 2,7
6	»	ventre	0	— 4,2
			15	— 2,6
7	$HNO^3\frac{n}{10}$	ventre	0	— 5,2
			12	— 4,2
			20	— 2,3
			60	0
8	»	dorso	0	— 5,7
			10	— 3,9
			20	— 2,1
			30	— 0,6
			50	0
9	»	ventre	0	— 8,3
			10	— 1,1
10	»	dorso	0	— 5,0
			10	— 1,6
11	$C^2O^2H^4\frac{n}{10}$	ventre	0	+ 38,5
			4	+ 32,9
			10	+ 31,5
			16	+ 33,4
			42	+ 37,9
			57	+ 35,5
			92	+ 30,5
			18 ore	+ 3,0
12	»	dorso	0	+ 26,5
			5	+ 18,9
			29	+ 28,7
			42	+ 26,4
			76	+ 21,9
			18 ore	+ 2,6
13	»	ventre	0	+ 21,6
			6	+ 17,4
			16	+ 19,7
			29	+ 24,0
			62	+ 19,7
			18 ore	0

No. dell' esperimento	Soluzione adoperata	Regione della rana da cui fu tolta la pelle	Tempo in minuti	F. E. in Millivolts
14	$C^2O^2H^4 \frac{n}{10}$	dorso	—	+ 25,4
15	„	ventre	—	+ 23,8
16	„	dorso	—	+ 25,5
17	$H^2SO^4 \frac{n}{10}$	ventre	0	+ 3,0
			6	+ 1,8
			20	+ 0,5
18	„	dorso	0	+ 1,5
			10	— 4,1
			25	— 0,8
19	„	dorso	0	+ 2,8
			10	— 1,2
20	„	ventre	0	+ 3,8
			12	+ 1,7
			37	+ 1,9
			60	+ 1,2
21	$C^2O^4H^2 \frac{n}{10}$	ventre	0	+ 8,3
			5	+ 12,3
			15	+ 12,4
			25	+ 5,2
			35	+ 3,4
			45	+ 2,3
			60	+ 1,2
			65	+ 1,0
22	„	dorso	0	+ 8,6
			10	— 8,3
			20	— 9,3
			35	— 6,4
			55	— 1,0
			70	0
23	„	dorso	0	+ 5,8
			5	— 1,5
			15	— 16,3
			25	— 7,3
			35	— 3,9
			50	— 1,2
			70	0
24	„	ventre	0	+ 11,2
			5	+ 0,2
			15	— 7,3
			25	— 2,4
			50	— 1,0
			70	— 0

immergevano quindi i becchi di due elettrodi a calomelano, del tipo di Oker-Blom, riempiti di una soluzione decinormale di NaCl e tra questi si misurava la F. E. mediante un potenziometro a compensazione [1]), in cui si potevano leggere comodamente i decimi di Millivolts.

1) Si troverà la descrizione di quest' apparecchio nel mio lavoro: Sui fenomeni elettrici dei muscoli degenerati. Annali di Elettricità medica e Terapia fisica, Napoli, Anno 4, Fasc. 6.

Le soluzioni adoperate in questi esperimenti furono tutte decinormali e dei seguenti acidi:

Acido cloridrico
„ nitrico
„ solforico
„ acetico
„ ossalico.

La temperatura fu mantenuta a circa 15°.

I risultati sperimentali sono riassunti nella seguente tabella. In essa le F. E. hanno il segno + quando la negatività è in corrispondenza della superficie esterna della pelle, e il segno — nel caso contrario.

Conclusioni.

1) La pelle di rana, messa in contatto con soluzioni acide decinormali, diviene sempre sede di una differenza di potenziale, di cui la grandezza ed il senso variano a seconda della soluzione impiegata e del tempo, durante il quale la pelle è rimasta in contatto con queste soluzioni. Su tal proposito si può osservare:

A. Che con l'acido cloridrico e con l'acido nitrico la negatività è sempre in corrispondenza della superficie interna, e la grandezza della F. E. è, nel primo momento, tra 5 e 10 Millivolts, e diminuisce poi abbastanza rapidamente.

B. Che con l'acido acetico la negatività è in corrispondenza della superficie esterna e la F. E. è molto maggiore che nel caso precedente, poichè varia da 25 a 38 Millivolts e diminuisce col tempo assai più lentamente, in modo che, anche dopo 18 ore, ho potuto misurare circa 3 Millivolts.

C. Che con l'acido solforico la F. E. è circa 3 Millivolts, con negatività iniziale verso la superficie esterna, ma il segno poi può cambiare.

D. Che con l'acido ossalico la grandezza e il segno delle F. E. variano notevolmente. Però nel primo momento la negatività è in corrispondenza della superficie esterna. Nell'esperimento No. 23, per es., la F. E. è passata da + 5,8 a — 1,5 e poi a — 16,3 per diminuire quindi definitivamente e scomparire dopo 70 minuti.

2) La variabilità della grandezza e del senso di queste F. E. a seconda della soluzione acida impiegata è ancora una prova, che queste differenze di potenziale non dipendono da proprietà bioelettriche, insite nella pelle di rana, ma dalla sua differente permeabilità di fronte a varie specie di ioni. Gli esperimenti con la soluzione di HCl mostrano che la pelle di rana vivente è, almeno parzialmente, impermeabile agli H-ioni poichè, anche posta in contatto con questo acido,

essa diviene sede di una F. E., la quale non può dipendere da impermeabilità di fronte al ione Cl^-, poichè le mie ricerche antecedenti con KCl mostrano, che essa si lascia attraversare benissimo da tutti due gli ioni di questo elettrolito. Di fronte agli altri acidi la pelle di rana è probabilmente impermeabile anche per gli anioni.

3) Riguardo al senso della impermeabilità per il catione H^+ si può osservare quanto segue:

Se, come ho mostrato nelle mie precedenti ricerche, la F. E. di un pezzetto di pelle di rana, messa in contatto con soluzione decinormale di NaCl, ha negatività in corrispondenza della superficie esterna e questa F. E. dipende da impermeabilità pel catione Na^+ dall'interno verso l'esterno, poichè, in questi esperimenti con HCl, la negatività è in corrispondenza della superficie interna, si deve concludere (essendo eguale l'anione in ambedue i casi) che di fronte al catione H^+ la pelle di rana è impermeabile dall'esterno verso l'interno.

A questa conclusione si riconnette una considerazione biologica. La impermeabilità della pelle di rana per il NaCl dall'interno verso l'esterno ha per effetto di impedire l'esaurimento delle quantità di questo sale, contenute nel sangue, per diffusione nell'acqua in cui vivono le rane, la quale in genere è priva o quasi di NaCl: così pure la impermeabilità della pelle dall'esterno verso l'interno, per riguardo agli H-ioni, ha per effetto di impedire l'ingresso di questi nel sangue (di cui altrimenti essi potrebbero alterare la reazione e la costituzione chimica), allorchè le rane vengano a trovarsi in un'acqua leggermente acida, cosa che certo non è improbabile in natura.

4) Le F. E. della pelle di rana diminuiscono generalmente col tempo, e questa diminuzione è più o meno rapida a seconda del potere tossico della soluzione adoperata, ciò che è stato da me riscontrato anche per le soluzioni di molti sali neutri. Nel caso presente la diminuzione è stata più rapida per gli acidi forti, più lenta per l'acido acetico che è il più debole tra quelli da me adoperati. Ciò si può spiegare benissimo, pensando che la impermeabilità della pelle, di fronte a varie qualità di ioni, è un fenomeno prettamente biologico, che diminuisce col decadere delle condizioni di vitalità del tessuto e cessa con la morte di esso.

5) Si può anzi affermare che la permeabilità della pelle, come del resto di tutte le altre membrane viventi, è una proprietà molto variabile, che cangia per moltissime ragioni interne ed esterne del tessuto e anche, come già risulta da altre ricerche ora in corso, per la narcosi e per l'asfissia.

II. Sulle correnti di demarcazione e di azione nel cuore di tartaruga.

Anche le differenze di potenziale, che si stabiliscono tra una parte lesa di un muscolo e la parte rimasta sana o tra la parte contratta e la parte in riposo (cioè le correnti di demarcazione e le correnti di azione) si debbono riguardare come dipendenti da variazioni nelle concentrazioni degli ioni, cioè identiche alle differenze di potenziale, che si stabiliscono nel contatto di due soluzioni, diverse tra loro per costituzione e per concentrazione.

Come è noto per gli studi di PLANCK e di NERNST, queste differenze di potenziale dipendono dalle concentrazioni totali dei due elettroliti che vengono in contatto, dalle concentrazioni parziali dei vari ioni e dalle velocità migratorie di questi. Se si prendono due soluzioni di somigliante costituzione, la grandezza e il senso di questi potenziali di contatto dipendono in massima parte dagli ioni che hanno maggiore velocità di migrazione. Così, se a due soluzioni acide, differentemente concentrate, si aggiungono piccole quantità di sali neutri, il potenziale di contatto sarà poco differente da quello che si stabilisce nel contatto delle stesse soluzioni acide, pure. E analogamente, se si adoperano soluzioni alcaline o se si misura il potenziale di contatto tra una soluzione alcalina ed una soluzione acida.

Ciò dipende dal fatto che gli H-ioni e gli OH-ioni hanno una velocità di migrazione di gran lunga maggiore di quella degli altri ioni. Si ha infatti:

H	318	OH	174
Na	44	Cl	66
K	65	Br	67
Li	35	J	66

Quindi nell'apprezzamento delle differenze di potenziale tra due soluzioni di complessa costituzione, più di tutto interessa di conoscere le concentrazioni degli H-ioni e degli OH-ioni.

A questo scopo ho usato il metodo elettrochimico delle pile a gas, metodo che ha già avuto tante applicazioni in biologia per la determinazione della alcalinità e della acidità di molti liquidi organici.

Con tal metodo ho fatto molte misurazioni sul cuore di Emys europaea e di Testudo, le quali sono state pubblicate nell'Archivio di Fisiologia, Vol. 1, Fasc. 3, 4 e 5.

Ma poichè mi è sembrato che questo argomento avesse una certa importanza per la fisiologia generale dei muscoli, ho voluto proseguire e controllare le ricerche già fatte, mediante alcune nuove

misurazioni, nelle quali mi sono però limitato agli elettrodi di H, che permettono determinazioni più facili e sicure.

Per riguardo alle particolarità del metodo rimando il lettore al lavoro ora citato: qui ricorderò soltanto i dati principali e più necessari.

Se si pone a contatto di una soluzione acquosa qualsiasi un elettrodo di platino carico di H, la concentrazione C_H degli H-ioni del liquido risulta subito dal salto del potenziale Π_H tra l'elettrode e l'elettrolito mediante la formula

$$\Pi_H = 0{,}0575 \log_{10} \frac{P}{C_H}, \quad (\text{temp.} + 17^0)$$

in cui P è una costante dell'elettrodo, che si può determinare sperimentalmente. Il valore di Π_H si ricava misurando la F. E. tra l'elettrodo di H e un elettrodo normale di Ostwald, che per il caso presente era fatto con soluzione $\frac{n}{10}$ di NaCl e che quindi aveva un valore di 0,610 Volt.

Ora io ho determinato il salto del potenziale Π_H da elettrodi di H verso il miocardio vivo ed intatto, o alterato mediante un adatto schiacciamento o la congelazione, ed ho poi ripetuto queste misurazioni sul cuore di Emys, durante le contrazioni che esso presenta.

Nei miei primi esperimenti ogni elettrodo era costituito da un tubo sottile di vetro, armato alla sua estremità con una reticella di platino platinata, la quale, per mezzo di un filo pure di platino, comunicava elettricamente con l'apparecchio destinato alla misurazione delle F. E. Passava l'idrogeno attraverso questo tubo, che era rinchiuso in un altro, il quale serviva da guaina e impediva il disperdimento del gas. La reticella poggiava sul cuore, che da altra parte era in contatto con il pennello di un elettrodo normale Ostwald-Oker-Blom. Così si determinava la F. E. tra questo elettrodo normale e il filo di platino in congiunzione con la reticella impregnata di gas, e conseguentemente si poteva conoscere il salto del potenziale tra questo elettrodo a gas e il tessuto cardiaco e la concentrazione degli H-ioni nelle condizioni sovraccennate. Debbo aggiungere che, per ricavare queste concentrazioni dai valori di Π_H sperimentalmente ottenuti, mi sono servito di un metodo grafico, per la descrizione del quale rimando il lettore a pag. 516 del lavoro già citato. La stessa curva, riprodotta in quella pagina, mi ha servito anche per le presenti esperienze. In queste però, invece degli elettrodi con reticella di platino, ne ho adoperati altri costruiti con un sottile tubetto di palladio (ricoperto elettroliticamente con uno strato di nero di palladio) il quale veniva saldato ad un tubo di vetro di

corrispondente diametro, collocato al solito entro una adatta guaina di vetro. Il palladio era posto a contatto del cuore. Il gas passava attraverso il tubo di vetro e di palladio, riempiva anche lo spazio compreso tra questo e la guaina di vetro e passava poi all'esterno per un tubo laterale, saldato alla guaina stessa, che sboccava, mediante un tubo di gomma, in una piccola compana idraulica, destinata a mantenere costante la pressione del gas in contatto col palladio.

Concentrazione degli H-ioni nel tessuto muscolare vivente.

Un elettrodo di palladio impregnato di H è collocato su cuori di Emys, immobilizzati per la asportazione degli atrii. Vicino ad esso si pone il pennello di un elettrodo normale. Indico con Π_H il salto del potenziale, con C_H la concentrazione degli H-ioni, ma poichè questo valore è soltanto approssimativo, mi limito a darne il logaritmo. Temperatura circa 15°.

	F. E.	Π_H	log C_H
Esp. I	0,8367	0,2267	0,64—10
„ II	0,8351	0,2251	0,82—10
„ III	0,8398	0,2298	0,36— 9

Risulta quindi che la concentrazione degli H-ioni nel mioplasma vivente è dell'ordine di grandezza 10^{-10}, cioè corrisponde a quella che si trova in una soluzione di KOH tra $\frac{n}{100\,000}$ e $\frac{n}{1\,000\,000}$.

Concentrazione degli H-ioni nel tessuto muscolare alterato.

Gli esperimenti sono fatti nel modo sovra indicato. Uso gli stessi simboli col medesimo significato, ma li distinguo con un apice.

	F. E.	Π'_H	log C'_H
Esp. IV (cuore ucciso mediante il congelamento)	0,7891	0,1791	0,14—7
„ V („ „ „ lo schiacciamento)	0,7772	0,1672	0,29—7
„ VI („ „ „ „ „)	0,7741	0,1641	0,32—7

Da queste cifre si vede che la concentrazione degli H-ioni nel tessuto cardiaco, alterato mediante il congelamento o lo schiacciamento, è dell'ordine di grandezza 10^{-7}, cioè è compresa tra i valori di questa concentrazione i quali si riferiscono all'acqua pura e ad una soluzione $\frac{n}{1\,000\,000}$ di HCl.

Dal confronto di questa tabella con la precedente si vede che, nell'alterazione del tessuto muscolare del cuore, aumenta la concentrazione degli H-ioni e che questo aumento è dell'ordine di grandezza 10^3.

Correnti di demarcazione.

Mentre dunque il tessuto cardiaco vivo ed intatto ha una reazione lievemente alcalina, il tessuto morto si comporta come un acido leggerissimo e si comprende perciò, come sulla superficie di delimitazione tra il tessuto vivo e il tessuto morto si stabilisca una differenza di potenziale, analoga a quelle che si producono nel contatto di una base con un acido. Così deve dunque intendersi la F. E. delle correnti di demarcazione.

Per gli esperimenti seguenti mi sono servito del cuore di grosse tartarughe (Testudo), al solito privato dell'apparecchio seno-atriale, e di cui alteravo una metà mediante un adatto schiacciamento. La parte rimasta integra era ancora capace di contrazioni. Tanto sulla parte integra, quanto sulla parte alterata ponevo poi un elettrodo di H ed un elettrodo normale e facevo le seguenti misurazioni:

A. tra due elettrodi normali,
B. tra i due elettrodi di H,
C. tra l'elettrodo normale e l'elettrodo di H, posti sulla parte intatta del cuore,
D. tra l'elettrodo normale e l'elettrodo di H, posti sulla parte alterata del cuore.

Le F. E. ottenute in queste varie misurazioni sono:

	A	B	C	D
Esp. VII	0,0134	0,0475	0,8380	0,7782
„ VIII	0,0150	0,0441	0,8401	0,7814

La F. E. misurata tra i due elettrodi normali (A) è costituita quasi nella sua totalità dalla differenza di potenziale che si stabilisce nel contatto tra il tessuto vivente con il tessuto alterato, in causa della differente concentrazione degli ioni. Questa F. E. risulta sempre con negatività verso la parte lesa. La F. E. misurata (B) tra i due elettrodi di H risulta dal salto del potenziale tra l'elettrodo di H e il tessuto vivente, dalla differenza di potenziale nel contatto tra il tessuto vivente e il tessuto alterato e finalmente dal salto del potenziale tra il secondo elettrodo di H e il tessuto alterato.

Dalle cifre in C e in D si ricavano i valori di Π_H e di Π'_H.

	Π_H	Π'_H
Esp. VII	0,2280	0,1682
„ VIII	0,2301	0,1714

Il resto della sottrazione Π_H—Π'_H deve differire dalla F. E. misurata tra i due elettrodi di H, per un valore eguale a quello del suddetto potenziale di contatto, come è misurato in A.

Si ha infatti:

	$\Pi_H - \Pi'_H$	F. E. misurata tra i due elettrodi di H (B)	Differenza tra $\Pi_H - \Pi'_H$ e B	F. E. misurata tra i due elettrodi normali (A)
Esp. VII	0,0598	0,0475	0,0123	0,0134
„ VIII	0,0587	0,0441	0,0146	0,0150

Dalla concordanza delle cifre nella penultima e nella ultima colonna di questa tabella si ha una conferma di quanto sopra ho esposto.

Correnti di azione.

Tenendo conto che, nella contrazione del cuore, la parte che prima si contrae è negativa di fronte alla parte ancor rilassata, come pure è negativa una parte alterata del miocardio, sorge spontanea l'idea, che, nella contrazione del cuore, avvengano modificazioni chimiche della stessa natura di quelle che si producono nella morte del tessuto e, poichè si è visto che in questo caso aumenta la concentrazione degli H-ioni del mioplasma, così sembra probabile che questa concentrazione aumenti anche nella contrazione del muscolo cardiaco.

Per confermare tale presupposto ho cercato di stabilire come vari il salto del potenziale da un elettrodo di palladio, carico di H, al mioplasma quando questo entri in contrazione. Gli esperimenti sono stati fatti in modo identico a quello già descritto. Sul cuore, non più animato da contrazioni spontanee, veniva collocato un elettrodo di palladio e, un po' distante da esso, i pennelli di due elettrodi normali. Quindi compensavo nel solito modo sul ponte di Wheatstone la F. E., ora tra i due elettrodi normali, ora tra l'elettrodo di H e un elettrodo normale e poi stimolavo il cuore con un leggero urto sull' elettrodo di palladio, in modo che l'onda di contrazione si originasse proprio in corrispondenza di questo elettrodo; potevo allora osservare nell' elettrometro una certa oscillazione, di cui determinavo la ampiezza mercè la scala tracciata nell' oculare dell' istrumento e, poichè avevo prima adattamente graduato l'elettrometro, potevo così conoscere subito la variazione della F. E. e conseguentemente di Π_H durante la contrazione.

Indico al solito con Π_H e con C_H il salto del potenziale e la concentrazione degli H-ioni per il mioplasma in riposo e con Π'_H e con C'_H gli stessi valori per il mioplasma contratto.

Ho così ottenuto per i cuori di Emys adoperati nei primi tre esperimenti:

	F. E. tra due elettrodi normali, durante la contrazione	F. E. tra un elettrodo di H e un elettrodo normale		Π_H	log C_H	Π'_H	log C'_H
		durante il riposo	durante la contrazione				
Esp. IX	0,0064	0,8367	0,8150	0,2267	0,64—10	0,2098	0,99—9
„ X	0,0062	0,8351	0,8139	0,2251	0,82—10	0,2083	0,93—9
„ XI	0,0048	0,8398	0,8204	0,2298	0,36—10	0,2133	0,81—9

La F. E. ha dapprima negatività nel punto ove è cominciata la contrazione, poi, quando l'onda di contrazione ha raggiunto l'altro elettrodo, il segno della F. E. si inverte.

Dalle cifre sovrascritte risulta che, mentre l'ordine di grandezza della concentrazione degli H-ioni nel tessuto muscolare rilassato è circa 10^{-10}, quello della stessa concentrazione nel tessuto contratto è 10^{-9} e conseguentemente, che nella contrazione si ha un aumento di H-ioni che è dell'ordine di grandezza 10^1.

Conclusioni.

Innanzi tutto debbo notare la concordanza tra i resultati di questi esperimenti e di quelli già pubblicati nel mio precedente lavoro.

Come allora, così adesso posso concludere che, mentre il tessuto muscolare intatto e in riposo è leggermente alcalino, il tessuto alterato o contratto tende a divenire acido, ma l'aumento della concentrazione degli H-ioni è maggiore nel caso della alterazione.

A queste variazioni nella concentrazione degli H-ioni (e conseguentemente degli OH-ioni) che si produce nei processi alterativi del muscolo o nella sua contrazione, si debbono le correnti di demarcazione e di azione, le quali, se differiscono di intensità, non differiscono però nella loro natura.

Le F. E. di demarcazione e di azione sono analoghe a quelle che si producono nel contatto di una soluzione alcalina con una soluzione acida e, come in questo caso la negatività è dalla parte dell'acido, così nel tessuto muscolare la negatività è verso la regione alterata o contratta.

III. Una ipotesi sull'intimo meccanismo della contrazione muscolare.

Tra le varie ipotesi che sono state formulate per spiegare l'intimo meccanismo della contrazione muscolare, quella che ha incontrato

un maggior favore, perchè meglio serve a darci una sufficiente rappresentazione di tale importantissimo fenomeno biologico, è stata prima di tutti formulata da D'ARSONVAL e si fonda sulla forza di tensione superficiale degli elementi muscolari.

Secondo questa ipotesi, si può paragonare la deformazione dei sarcomeri nella contrazione, agli spostamenti del mercurio nell'elettrometro capillare, ed il paragone è tanto più calzante, in quanto che la presenza della corrente di azione ci sta ad indicare che, come nell'elettrometro, anche nel muscolo la variazione della tensione superficiale e la conseguente deformazione degli elementi contrattili sono accompagnate e dipendono da variazione del potenziale elettrico degli elementi stessi. E così questa ipotesi non solo ci spiega la energia meccanica che il muscolo è capace di sviluppare, ma ci può anche render conto dei fenomeni elettrici che accompagnano la contrazione.

IMBERT [1]) ha proseguito lo sviluppo di questa idea, considerando separatamente le fibre lisce dalle fibre striate. Per riguardo a queste ultime egli considera i dischi birefrangenti e monorefrangenti come formati di due sostanze semiliquide, non miscibili e tra cui dunque sussiste una forza di tensione superficiale. Tra due dischi si stabilirebbero tre forze: la prima, F, sulla superficie di uno dei dischi, la seconda, F', sulla superficie dell'altro disco, la terza, F'', nel contatto dei due dischi e tutte tre queste forze sarebbero normali alle respettive superfici. Quando un muscolo è in riposo, senza sopportare alcuna carica, queste forze si fanno equilibrio tra loro: quando interviene una eccitazione esse cambiano di intensità e allora si produce un altro stato di equilibrio, che è accompagnato da modificazioni di forma dei singoli dischi, e perciò di tutto il muscolo, ai quali cambiamenti di forma corrisponde appunto la contrazione. Così si comprende anche la possibilità per un muscolo di sopportare una carica sotto un certo grado di contrazione. Infatti basta che le forze F, F', F'' abbiano direzioni e intensità tali da dare, ai diversi livelli di due dischi successivi e per le diverse fibrille, delle componenti verticali di cui l'insieme faccia equilibrio alla carica sopportata.

Da questa ipotesi, certo molto schematica, IMBERT ha dedotto a priori le leggi che legano le variazioni della forza elastica al grado di accorciamento e alla carica, leggi che CHAUVEAU ha stabilito

1) IMBERT, Mécanisme de la contraction musculaire. Archives de Physiol., 1897. — Capillarité et tension superficielle. Traité de Physique biologique, T. 1, p. 441.

sperimentalmente nelle sue ricerche sul lavoro muscolare e sulla energia che questo lavoro rappresenta.

In modo analogo Gad spiega la contrazione del muscolo in seguito ad una stimolazione: lo stimolo, egli dice, attacca la sostanza muscolare, provocando in essa modificazioni chimiche, per le quali varia la tensione superficiale dei dischi e quindi si produce la deformazione di questi.

Quindi Verworn, fondandosi sulle osservazioni di Schaefer e traendo argomento dai fenomeni più semplici della contrazione degli pseudopodi nelle amebe, ammette che la sostanza isotropa, durante la contrazione, scorra in piccoli canali che si trovano nella sostanza anisotropa. In questo fenomeno capillare avrebbero naturalmente una parte importantissima la forza di tensione superficiale e, secondo Verworn, anche una specie di affinità chimica.

Jensen ha poi posto la ipotesi che le fibrille muscolari siano filamenti liquidi, ravvolti dal sarcoplasma, i quali, per un aumento della loro tensione superficiale, si possano raccorciare.

Finalmente un ampia discussione di questa teoria della tensione superficiale la dobbiamo a Bernstein, il quale ha trattato matematicamente il problema [1]).

Bernstein parte dalla ipotesi che le fibrille, tanto dei muscoli lisci quanto dei muscoli striati, siano costituite da una sostanza semisolida, ravvolta da un liquido colloide, che sarebbe il sarcoplasma, e che tra queste due sostanze si stabilisca una forza di tensione superficiale, come ad esempio tra una lamina di gelatina o di gomma e un liquido che bagni la lamina. Come Quincke ha messo in evidenza, si hanno allora deformazioni della lamina a seconda della natura del liquido, della sua posizione rispetto alla lamina etc. Le fibrille, secondo Bernstein, avrebbero la conformazione di un elissoide molto allungato e tenderebbero quindi ad assumere la forma sferica per un aumento della tensione della loro superficie e da ciò la contrazione. In altre parole il lavoro del muscolo risulterebbe da una diminuzione della superficie dei suoi elementi contrattili e ciò secondo il principio di Gauss, che la energia potenziale delle superfici è eguale al prodotto della superficie per la tensione superficiale: quindi lavoro meccanico si può solo ottenere per diminuzione della superficie.

Bernstein stabilisce due equazioni fondamentali: una che egli

1) Bernstein, Die Energie des Muskels als Oberflächenenergie. Pflügers Archiv, Bd. 85, 1901, p. 271. — Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. Ebenda, Bd. 92, 1902, p. 521.



chiama della forza del muscolo, la quale permette di ricavare la tensione superficiale a_k di un elemento muscolare, quando sia caricato di un certo peso k, in funzione di variabili che si possono determinare sperimentalmente. La altra equazione, che BERNSTEIN chiama del lavoro, dà la somma delle tensioni superficiali di un elemento muscolare nello stato di riposo a_r e nello stato di massima contrazione tetanica a_p, al solito in funzione di variabili da determinarsi sperimentalmente. Così ottiene per a_r un valore di 0,022 grcm, per a_k un valore di 0,304 e per $a_r + a_p$ un valore di 0,326 grcm. Questa concordanza tra i valori per la tensione superficiale, trovati per due diverse vie, rende molto verosimile la ipotesi della tensione superficiale [1]).

Però sulla natura dei processi che, sotto la influenza degli stimoli, determinerebbero la variazione della tensione superficiale e conseguentemente la deformazione degli elementi contrattili, tutti i sopracitati autori si limitano ad affermare, che ciò dipende da processi chimici o da scambi di sostanze tra gli elementi contrattili ed il sarcoplasma, ma nessuno cerca di definire meglio la natura di questi processi o di questi scambi.

Ma le applicazioni della elettrochimica alla elettrofisiologia permettono, a parer mio, di procedere ancora più intimamente nella interpretazione di questi fenomeni e, prima che io esponga una ipotesi, destinata a tale interpretazione, è bene che ricordi quanto BERNSTEIN ha pubblicato in un recente lavoro, col quale egli cerca di dare una dimostrazione irrefutabile che la corrente di demarcazione, e quindi anche la corrente di azione, di un muscolo non sono altro che correnti di concentrazione. BERNSTEIN cerca di spiegare in due modi le differenze di concentrazione che si stabiliscono nel punto leso di un muscolo, in confronto con la parte rimasta normale:

1) secondo una teoria della alterazione, ammettendo nel punto leso la formazione di un elettrolito organico, di cui gli ioni

1) In una recente pubblicazione però (PFLÜGERS Arch., Bd. 109, p. 323) BERNSTEIN pone in discussione, se alla ipotesi della tensione superficiale, non si debba sostituirne una nuova, secondo la quale i fattori immediati della contrazione sarebbero la forza di imbibizione e la forza osmotica. Perchè questa ipotesi fosse attendibile, bisognerebbe ammettere una speciale struttura degli elementi contrattili delle fibre, struttura che non è stata fino ad ora constatata. BERNSTEIN invita gli istologi ad occuparsi di questo argomento, perchè, se resultasse che la suddetta struttura non esiste, allora bisogenerebbe rigettare questa nuova ipotesi e, come egli si esprime, la bilancia si inclinerebbe considerevolmente in favore della teoria della tensione superficiale.

abbiano nelle fibre e nella membrana di rivestimento differenti velocità e numeri di trasporto;

2) secondo una cosidetta teoria della impermeabilità, ammettendo che le fibrille normali siano rivestite di una membrana plasmatica poco permeabile od impermeabile per una delle due specie di ioni. Questa seconda teoria è confermata da ulteriori ricerche di J. BERNSTEIN e TSCHERMAK[1]) sul tempo necessario per lo stabilirsi della corrente di demarcazione. Tali ipotesi si fondano specialmente sopra una più antica considerazione di OSTWALD, a proposito delle proprietà delle membrane semipermeabili, poichè questo autore crede che, non solo le correnti nei muscoli e nei nervi, ma anche le misteriose azioni dei pesci elettrici debbano esser spiegate con le proprietà delle membrane semipermeabili. Dalla mia prima nota si è visto quanto questa supposizione di OSTWALD sia attendibile almeno per certe correnti biologiche.

Secondo COEHN e BARRAT[2]) poi, anche la causa della galvanotassi va cercata in una carica elettrica dei microrganismi, la quale si produrrebbe per differenti permeabilità delle membrane di questi di fronte alle due specie di ioni dell'elettrolito ambiente.

È dunque molto probabile che tutti i fenomeni bioelettrici si debbano ridurre a fatti di permeabilità di certe membrane.

Per riguardo ai muscoli striati si potrebbe fare questa ipotesi: si potrebbero cioè considerare gli elementi contrattili come cellette costituite da una membrana colloide, differentemente permeabile per le varie specie di ioni che si trovano nel liquido contenuto da questa celletta. Quindi ogni elemento conterrebbe in maggior copia certi ioni elettropositivi o elettronegativi e perciò avrebbe una carica elettrica positiva o negativa di fronte al liquido ambiente (sarcoplasma).

A questo proposito non posso tralasciar di ripetere una osservazione fatta dal BERNSTEIN, che cioè la teoria di DU BOIS-REYMOND, che sembrava definitivamente tramontata per le nuove idee che sono state introdotte nella dottrina della elettricità, trova una nuova base in questi recenti resultati delle ricerche elettrochimiche sui protoplasmi viventi. DU BOIS-REYMOND comparava le molecole e le

---

1) J. BERNSTEIN e TSCHERMAK, Ueber die Frage: Präexistenztheorie oder Alterationstheorie des Muskelstromes? PFLÜGERS Archiv, Bd. 103, 1904, p. 67.

2) COEHN e BARRAT, Ueber Galvanotaxis vom Standpunkt der physikalischen Chemie. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 5, 1905, Heft 1.

fibrille dei protoplasmi con particelle e filamenti metallici, i quali si polarizzano alla loro superficie quando sono immersi in qualche liquido. Secondo la teoria di Bernstein una fibrilla si comporterebbe verso il liquido ambiente proprio come un filo metallico, poichè i fenomeni della polarizzazione alla superficie delle membrane semipermeabili sono al tutto analoghi a quelli della polarizzazione metallica. Infatti una asticella di zinco, immersa in un liquido qualsiasi, si polarizza negativamente, perchè da essa, in forza della tensione di soluzione dello zinco, si liberano ioni positivi e così possiamo pensare che una celletta organica, costituita da una membrana permeabile solo a certi cationi, si carichi negativamente, perchè da essa si allontanano, in forza della loro velocità di migrazione, solo quei cationi che possono passare attraverso la membrana della celletta.

Dalle mie ricerche pubblicate nella nota precedente risultò, che il mioplasma vivente ha una reazione leggermente alcalina, ciò che significa che in esso predominano gli OH-ioni. Ma se si ammette la ipotesi che gli elementi contrattili siano rivestiti da una membranella impermeabile per gli ioni stessi, ciò che risulta alla misurazione, secondo il metodo delle pile di concentrazione a gas, è la concentrazione degli OH-ioni o degli H-ioni nella sostanza ambiente degli elementi. Secondo la teoria osmotica del potenziale elettrico infatti, la differenza di potenziale tra un elettrodo metallico o a gas e il liquido in cui questo è immerso, dipende logaritmicamente, oltre che dalla tensione propria degli ioni del metallo o del gas, anche dalla pressione osmotica di questi stessi ioni nel liquido. Ma gli ioni che siano racchiusi in una membrana, per essi impermeabile, non possono essere osmoticamente attivi. Quindi, in tale ipotesi, le conclusioni a cui sono giunto nella mia nota precedente dovrebbero essere cosi modificate, che il sarcoplasma (comprendendo con questa parola il liquido ambiente degli elementi contrattili) è, durante la vita e il riposo del muscolo leggermente alcalino, e diviene leggermente acido nella morte o durante la contrazione del muscolo. Sulle concentrazioni del contenuto degli elementi contrattili, le misurazioni con gli elettrodi a gas non ci possono dir nulla.

A fine di essere più breve e più chiaro in quanto ora andrò esponendo, mi sembra opportuno adoperare alcuni schemi semplicissimi.

Rappresento con un cerchio un elemento della sostanza contrattile.

I simboli dentro questo cerchio rappresentano concentrazioni di ioni: i simboli situati al di fuori di esso le medesime concentrazioni nel sarcoplasma. Così possiamo immaginarci il tessuto muscolare vivo e in riposo costituito nel modo seguente (fig. 1).

Fig. 1.

Allora, alla misurazione con un elettrodo di H, portato in contatto con il sarcoplasma, questo risulterà come contenente OH-ioni in predominanza, cioè come alcalino: dentro all'elemento contrattile invece predomineranno gli H-ioni, mentre la concentrazione degli OH-ioni sarà più bassa. E poichè, come risulta da altre mie misurazioni (V. lavoro citato), il prodotto delle concentrazioni degli OH-ioni e degli H-ioni nel sarcoplasma non è eguale alla costante di dissociazione dell'acqua, sorge spontanea la idea che gli H-ioni corrispondenti all'eccesso degli OH-ioni in questa sostanza ambiente, si trovino entro gli elementi contrattili, trattenuti dalla membrana impermeabile che costituirebbe la parete di questi.

E appunto per la ipotesi di questa impermeabilità, che possiamo in un certo modo rappresentarci l'intimo meccanismo della contrazione muscolare.

Se immaginiamo la parete degli elementi contrattili impermeabile agli H-ioni dall'interno verso l'esterno e pure impermeabile agli OH-ioni dall'esterno verso l'interno, si comprende come spontaneamente si stabilisca, nella concentrazione di queste due specie di ioni, una differenza tra il contenuto degli elementi e il sarcoplasma, e conseguentemente, una differenza di potenziale tra queste due sostanze: cioè gli elementi contrattili saranno polarizzati positivamente e ciò servirà a mantenere la tensione superficiale di essi ad un certo grado (a cui corrisponderà la loro forma di riposo), poichè la forza elettrostatica della polarizzazione e questa tensione si faranno equilibrio.

Se poi pensiamo che una lesione del tessuto muscolare consista nella rottura delle pareti degli elementi contrattili, allora si avrà la combinazione degli H-ioni, contenuti in questi elementi, con gli OH-ioni del sarcoplasma, cioè si avrà neutralizzazione nel mioplasma morto (o acidificazione se oltre a ciò si produce, nelle disgregazioni delle molecole protoplasmatiche, un elettrolito acido) e quindi differenze di concentrazione degli OH-ioni e degli H-ioni nei sarcoplasmi, come rappresento nello schema seguente (fig. 2): e perciò una corrente di demarcazione del tipo acido-base, con negatività verso la soluzione acida e cioè verso la parte lesa.

Inoltre è facile ammettere che, durante la contrazione, per azione

dello stimolo cambino le condizioni di permeabilità della membrana che riveste gli elementi contrattili, nel senso che la membrana stessa divenga permeabile agli H-ioni dall'interno verso l'esterno: allora,

OH^- OH^- OH^- | H^+ OH^- OH^- | OH^- H^+ H^+

H^+ H^+ H^+

mioplasma alterato — superficie di demarcazione — mioplasma integro

Fig. 2.

poichè gli H-ioni tenderebbero subito a migrare, si avrebbe una neutralizzazione nel sarcoplasma, mentre gli elementi contrattili, in cui rimarrebbero in prevalenza OH-ioni, come nello schema seguente:

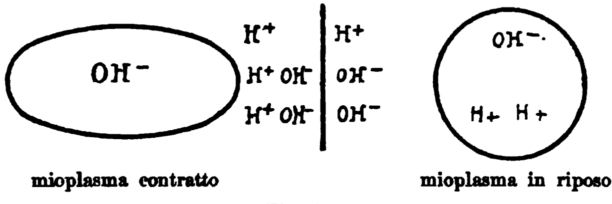


Fig. 3.

si caricherebbero di elettricità negativa e perciò si avrebbe la modificazione della loro tensione superficiale e della loro forma.

Così si comprende, come tra i sarcoplasmi della regione contratta e della regione in riposo si stabilisca una differenza di costituzione, nel senso che la parte contratta acquisti le qualità di un acido (per gli H-ioni emigrati nel sarcoplasma dall'interno degli elementi contrattili) e la parte in riposo quelle di una base e perciò si spiega la corrente di azione quale corrente di una pila acido-base.

Dal punto di vista energetico potremmo interpretare il fenomeno della contrazione come segue:

L'atto anabolico consisterebbe nella formazione di un acido organico nell'interno degli elementi contrattili: l'atto catabolico nella dissociazione di questo acido e nella migrazione dei suoi H-ioni fuori degli elementi contrattili; e così, col meccanismo sovraccennato, si trasformerebbe in lavoro meccanico parte della energia accumulata nella fase integrativa. Gli H-ioni usciti degli elementi contrattili, combinandosi con gli OH-ioni del sarcoplasma, produrrebbero, come

calore di neutralizzazione, il calore che appare nella contrazione del muscolo.

Naturalmente queste trasformazioni energetiche non possono essere così semplici come ora ho esposto, ma son certamente complicate da altri fenomeni chimici, di cui il resultato ci appare nelle ricerche sul ricambio durante il lavoro dei muscoli.

Riassumendo:

I dati sperimentali mostrano che, durante la contrazione, aumenta la concentrazione degli H-ioni nel sarcoplasma.

Tale aumento può dipendere dal passaggio di H-ioni dall'interno degli elementi contrattili nel sarcoplasma.

Altri dati sperimentali fanno credere, che la contrazione del muscolo dipenda da variazioni della tensione superficiale di questi elementi.

La variazione della tensione superficiale dipende da cambiamenti che avvengono nello stato elettrico degli elementi stessi e certo in conseguenza di spostamento di ioni.

Si può quindi fare la ipotesi, che la carica elettrica degli elementi contrattili dipenda da impermeabilità della parete di essi di fronte agli H-ioni e che, durante lo stimolo, cessi questa impermeabilità, in modo da permettere la emigrazione degli H-ioni nel sarcoplasma e quindi cambi la carica elettrica degli elementi contrattili, la loro forma e insieme anche la reazione chimica del sarcoplasma.

Cangiando la reazione del sarcoplasma nei punti contratti, si producono le correnti di azione, come correnti di coppie del tipo acido-base.

Die cellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses.

Von Max Verworn.

(Aus dem physiologischen Institut zu Göttingen.)

Mit 3 Abbildungen.

Seit einer längeren Reihe von Jahren bin ich im Verein mit den Herren, die in meinem Laboratorium arbeiten, damit beschäftigt, die Vorgänge zu studieren, die sich bei den verschiedenen Tätigkeits- und Ruhezuständen des Nervensystems in seinen Elementen abspielen. Die Resultate, die wir im Laufe der Zeit in dieser Hinsicht gewonnen haben und über die auch in dieser Zeitschrift zum Teil berichtet worden ist, verdanken wir in erster Linie der konsequenten Durchführung des trivialen Gedankens, daß Ganglienzelle und Nervenfaser als lebendige Objekte die allgemeinen Eigenschaften aller lebendigen Substanz besitzen müssen. Unsere gesamten Bemühungen gingen dahin, diese Eigenschaften in ihrer für die nervösen Elemente spezifischen Form genauer zu analysieren. Dabei hat mir, wie ich gestehen muß, eine Tatsache immer besondere Schwierigkeiten gemacht, das war die Tatsache des Gedächtnisses.

Unter Gedächtnis verstehe ich die Fähigkeit, Vorstellungen, d.h. Erinnerungsbilder von Empfindungen zu reproduzieren, und zwar nicht bloß durch den Sinnesreiz, der die ursprünglichen Empfindungen das erste Mal auslöste, sondern auch durch Impulse von anderen Seiten. Man kann diese Fähigkeit nicht anders erklären, als durch die seit alter Zeit gemachte Annahme, daß die Erregungen, die durch Sinnesreize einmal oder öfter hervorgerufen werden, irgend welche Veränderungen, „Spuren“, „Eindrücke“, oder wie man es sonst genannt hat, in den nervösen Elementen zurücklassen, die sich nur äußerst langsam verwischen. Die Schwierigkeit

schien mir aber darin zu liegen, eine befriedigende Vorstellung darüber zu gewinnen, welcher Art diese zurückbleibenden und dabei für unser Bewußtsein völlig latenten Spuren seien. Wenn ein Reiz, wie es bei der Einwirkung der Sinnesreize in den nervösen Elementen der Hirnrinde der Fall ist, in irgend einer Zelle eine dissimilatorische Erregung erzeugt, so wird, wie wir aus unsern allgemein-physiologischen Erfahrungen wissen, die dadurch gegebene Störung des Stoffwechselgleichgewichts der betroffenen Zelle nach dem Aufhören des Reizes sofort durch Selbstregulierung des Stoffwechsels wieder ausgeglichen und das Stoffwechselgleichgewicht wiederhergestellt. Was kann da für eine „Spur“ zurückbleiben? Wir befinden uns dieser Frage gegenüber scheinbar auch heute noch in derselben Lage wie vor 25 Jahren DU BOIS-REYMOND[1]), als er in seiner bekannten Rede über die Uebung durch die Gleichnisse vom Ausschleifen einer Steinschurre und von der Veredelung einer Geige durch langen Gebrauch den Vorgang verständlich zu machen suchte, um schließlich doch zu gestehen: „Das Lehrreiche dieser Gleichnisse liegt in ihrer Armseligkeit. Sie zeigt uns ganz das hoffnungslos Unzureichende unserer Einsicht gegenüber solchen Geheimnissen.“

Inzwischen bin ich doch zu der Ueberzeugung gekommen, daß gewisse Tatsachen der allgemeinen Physiologie ein Verständnis für die cellulare Grundlage des Gedächtnisses eröffnen, und ich freue mich ganz besonders, daß vor kurzem GOLDSCHEIDER[2]) für die Associationsbildung, ebenfalls ausgehend von den Vorstellungen und Erfahrungen der allgemeinen Zellphysiologie, zu einer Auffassung gekommen ist, mit der sich die meinige eng berührt.

Die trophische Wirkung dissimilatorisch erregender Reize.

Unter den Vorgängen, die sich in den zentralen Stationen der Nervenbahnen, d. h. in den Ganglienzellen unter dem Einfluß von funktionellen Reizen entwickeln, ist nur e i n e Art im stande, sich durch Nervenfasern von Ganglienzelle zu Ganglienzelle fortzupflanzen, das ist die dissimilatorische Erregung, wenn sie mit einer gewissen Steilheit einsetzt. Die verschiedenartigen Vorgänge der Lähmung bezw. der Hemmung werden, wie ich früher gezeigt habe[3]), nicht von den

---

1) E. DU BOIS-REYMOND, Ueber die Uebung (1881). In Reden, 2. Folge, Leipzig 1887.

2) GOLDSCHEIDER, Ueber die materiellen Veränderungen bei der Associationsbildung. Neurolog. Centralbl., 1906.

3) MAX VERWORN, Zur Physiologie der nervösen Hemmungserscheinungen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiolog. Abt., Suppl. 1900.

Nervenfasern geleitet. Da es sich bei der Vorstellungs- und Gedankenbildung unter dem Einfluß der Sinnesreize um Vorgänge handelt, die durch Nervenleitung zwischen oft weit getrennt gelegenen Stationen der Großhirnrinde associativ miteinander verknüpft werden, so kann also die geistige Tätigkeit nur an dissimilatorische Erregungen gebunden sein. Ein funktioneller Reiz, der Empfindungen, Vorstellungen, Gedanken etc. hervorruft, löst in den Ganglienzellen der Großhirnrinde eine Kette von dissimilatorischen Erregungen aus. Jede funktionelle Beanspruchung besteht in einer dissimilatorischen Erregung. Hört die Reizwirkung auf, so stellt sich das gestörte Stoffwechselgleichgewicht in den beteiligten Ganglienzellen sofort wieder her. So haben wir uns die Vorgänge in einer jeden Ganglienzelle zu denken. Bezüglich der Einzelheiten des Erregungsvorgangs verweise ich auf meine „Biogenhypothese"[1]). Es fragt sich nun: welche dauernde Veränderung kann durch eine solche funktionelle Erregung in den Ganglienzellen hervorgerufen werden? Ich sehe hier ab von der Wirkung von Reizen, die außerhalb der physiologischen Grenzen liegen, und spreche nur von der Wirkung adäquater Reize, d. h. der normalen Nervenimpulse.

Es liegt nahe, zur Beantwortung dieser Frage den Blick vergleichend auf andere Formen der lebendigen Substanz zu lenken, und da finden wir in der Tat eine Gruppe von Veränderungen, die einerseits durch häufige Inanspruchnahme der Funktion des lebendigen Teils und andererseits durch völligen Nichtgebrauch desselben hervorgerufen werden, das sind die sogenannten trophischen Wirkungen. Sie beruhen auf einer Veränderung der Menge von lebendiger Substanz. Ein Muskel, eine Drüse etc. nimmt an Masse zu bei stärkerer funktioneller Inanspruchnahme und atrophiert nach Ausschluß der funktionellen Reize. Die dissimilatorische Erregung, die durch die funktionellen Reize immer wieder erzeugt wird, beherrscht also die Massenentwickelung lebendiger Substanz in der Zelle.

Ich möchte zunächst konstatieren, daß das bei der Ganglienzelle auch der Fall ist.

Bekanntlich erreicht die Vermehrung der Ganglienzellen beim Säugetier bereits vor der Geburt ihren Abschluß, obwohl die funktionelle Beanspruchung der nervösen Elemente im wesentlichen erst nach der Geburt beginnt. Dennoch ist die Entwickelung der

---

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz, Jena 1903.

Ganglienzellen mit der Geburt nicht abgeschlossen. Parallel mit ihrer funktionellen Inanspruchnahme geht vielmehr eine Weiterentwickelung der einzelnen Zelle, die hauptsächlich in einer Vergrößerung des zentralen Protoplasmakörpers verbunden mit einer reicheren Dendritenentwickelung, besteht. Ein paar besonders instruktive Beispiele mögen diesen Parallelismus zwischen funktioneller Beanspruchung und Massenentwickelung der Ganglienzelle in der postembryonalen Entwickelung illustrieren.

Wie bereits Preyer[1]) an Embryonen von Kaninchen, die vor der Geburt aus dem Uterus geschnitten waren, konstatiert hat, finden kompliziertere Koordinationen in den Bewegungen noch nicht statt. „Die autonomen Bewegungen der schnell aus dem Uterus geschnittenen, nahezu reifen und zugleich luftatmenden Kaninchenembryonen sind gerade so wie die der natürlich geborenen reifen Jungen sehr mannigfaltig, ungeregelt, asymmetrisch, arhythmisch.“ „Dabei bleiben die Tiere in jeder Lage, die man ihnen erteilt, widerstandslos liegen, aber nicht regungslos.“ Die komplizierten Koordinationen des Lagereflexes fehlen also noch vollständig. Ich habe nun die Entwickelung des Lagereflexes bei Kaninchenembryonen, die 1—2 Tage vor der Geburt aus dem Uterus geschnitten waren, und bei neugeborenen Kaninchen genau verfolgt und gesehen, wie sich derselbe aus unvollkommenen Anfängen schnell mehr und mehr vervollkommnet. Bereits 1—2 Tage vor der Geburt, im einen Falle früher, im anderen später, ist die Fähigkeit, sich durch strampelnde, rudernde Bewegungen mit den Extremitäten und durch Biegungen des Rumpfes aus der Rücken- oder Seitenlage in die Bauchlage zu bringen, angedeutet, aber diese ersten Versuche sind noch äußerst unbeholfen und von vielen vergeblichen Anstrengungen begleitet. In der Bauchlage angekommen, pflegen die Tiere auch bereits durch andauernd wiederholte Innervation der Extremitäten mit schwachem Erfolge Lokomotionen zu vollziehen, die aber anfangs sehr häufig und bisweilen noch 24 Stunden nach der Geburt von einem seitlichen Umkippen des Körpers und Zurückfallen in die Seiten- oder schiefe Rückenlage unterbrochen werden. Die Erhaltung des Körpergleichgewichts ist noch höchst unvollkommen. In den ersten Tagen nach der Geburt bessert sich das. Der Lagereflex wird schon am 1. Tage viel sicherer und schneller, das Umfallen wird seltener und hört ganz auf. Die Lokomotion ist noch mangelhaft. Es sind unverhältnismäßig viele und starke Muskelinnervationen nötig zur

1) W. Preyer, Spezielle Physiologie des Embryo. Untersuchungen über die Lebenserscheinungen vor der Geburt, Leipzig 1885.

Fortbewegung des Körpers, die mehr in einem Kriechen mit breit auseinander gespreizten Beinen und auf der Unterlage schleifendem Bauch besteht. Nach 1—3 Tagen ist der Lagereflex schon ganz prompt und sicher. Die Unbeholfenheit in den Bewegungen wird erst ganz allmählich in den folgenden Tagen geringer. Als Hauptkoordinationsorgan haben wir beim Säugetier das Kleinhirn anzusehen. Es ist nun interessant, wie sich die Elemente des Kleinhirns entsprechend dieser Vervollkommnung des Lagereflexes entwickeln. Ich gebe beistehend 2 Figuren aus einer Arbeit von ATHIAS[1]). Es sind PURKINJEsche Zellen aus dem Kleinhirn des Kaninchens. Fig. 1 A zeigt solche Zellen zur Zeit der Geburt, Fig. 1 B am 6. Tage nach der Geburt. Der Ganglienzellkörper hat im Verlauf von 6 Tagen ganz beträchtlich an Dimensionen zugenommen. Seine protoplasmatische Masse hat sich vermehrt und zwar hat sowohl der kompakte Proto-

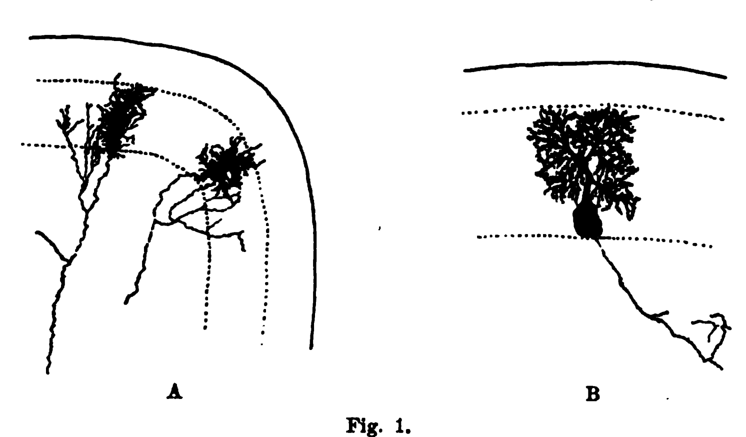


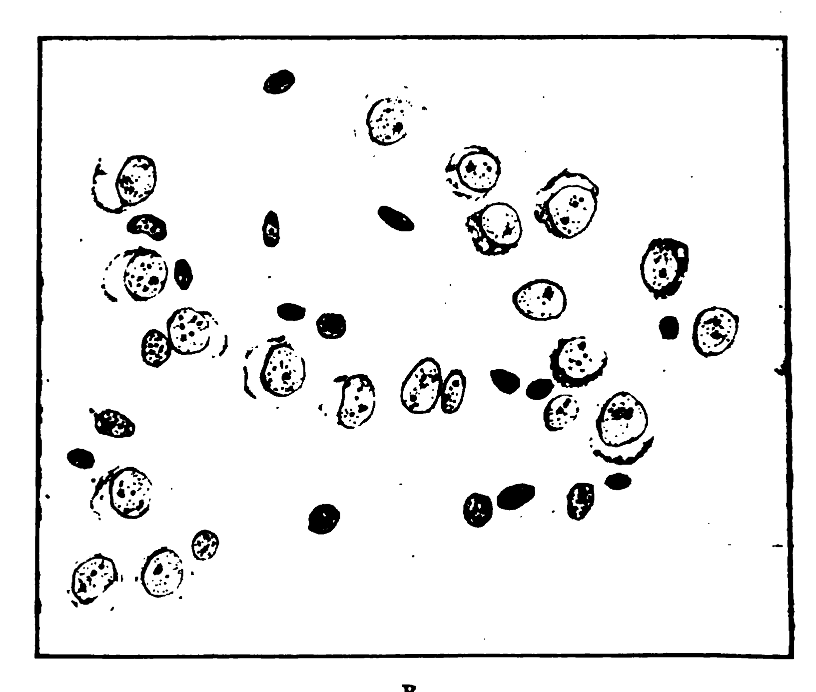
Fig. 1.

plasmaklumpen des zentralen Zellkörpers als auch die Masse der Dendriten eine bemerkenswerte Substanzzunahme erfahren. Ebenso zeigt uns auch die Histologie des erwachsenen Organismus typische Beispiele für den Parallelismus zwischen Massenentwickelung des Ganglienzellkörpers und physiologischer Beanspruchung. Ich möchte in dieser Hinsicht auf das Größenverhältnis zwischen den motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner und den sensiblen der Hinterhörner hinweisen und dabei daran erinnern, daß wir in der motorischen Bahn des Rückenmarks eine vielen Nervenbahnen des Körpers „gemein-

1) ATHIAS, Recherches sur l'histogénèse de l'écorce du cervelet. Journal de l'Anatomie et de la Physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux, T. 33, Année 1897.



A



B
Fig. 2.

same Strecke" besitzen, wie SHERRINGTON[1]) es treffend bezeichnet, d. h. eine Strecke, in die zahlreiche Bahnen einmünden und die infolgedessen unvergleichlich viel öfter befahren wird als die sensible Bahn der Hinterhörner, die gewissermaßen nur einen „Privatweg" von der Peripherie her vorstellt. Dem entsprechend sind denn auch die viel stärker in Anspruch genommenen Vorderhornzellen viel größer als die seltener beanspruchten Zellen der Hinterhörner. Diese beiden Beispiele für den Parallelismus zwischen Uebung und Massenentwickelung der nervösen Elemente können in der normalen Entwickelungsgeschichte des Nervensystems als Paradigmata gelten.

Wenn der hier konstatierte Parallelismus auf einem Abhängigkeitsverhältnis zwischen der funktionellen Beanspruchung und der Massenentwickelung der Zelle beruht, so muß die postembryonale Massenentwickelung der Ganglienzellen durch Ausschluß der funktionellen Reize gehemmt werden können. Auch das ist der Fall. Schon die Untersuchungen von H. MUNK, GUDDEN, MONAKOW, FÜRSTNER und anderen haben ergeben, daß nach Enukleation des Augenbulbus bei jungen Tieren die Größenentwickelung der Sehsphäre im Occipitallappen zurückbleibt. BERGER[2]) ist es dann gelungen zu zeigen, daß bei Tieren, denen in der Jugend ein künstliches Ankyloblepharon angelegt worden ist, so daß die Lichtreize im wesentlichen ausgeschaltet sind, sich später auch histologische Entwickelungshemmungen in der Sehsphäre nachweisen lassen. Es ist beim Hunde speziell die Schicht der kleinen Pyramidenzellen an der cerebellaren Fläche des Gyrus splenialis und der lateralen Wand des Sulcus splenialis, welche typische Entwickelungshemmungen zeigen. Diese Zellen sind beim blinden Hund auf einer embryonalen Entwickelungsstufe stehen geblieben, d. h. sie sind mehr oder weniger rundlich, haben im Verhältnis zu dem großen Kern wenig Protoplasma und keine oder nur sehr schwach entwickelte Dendriten und färben sich mit den die NISSLschen Schollen färbenden Farbstoffen, z. B. Thionin, nur ganz blaß im Gegensatz zu den gleichen Zellen bei einem normalen Hunde, die einen kleineren Kern, größeren Protoplasmakörper mit reichlicher Dendritenentwicke-

---

1) SHERRINGTON, Ueber das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke. Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 4, Wiesbaden 1905.

2) H. BERGER, Experimentell-anatomische Studien über die durch den Mangel optischer Reize veranlaßten Entwickelungshemmungen im Occipitallappen des Hundes und der Katze. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 33, Jahrg. 1900.

lung und starkes Tinktionsvermögen besitzen. Ich gebe aus den mir von Prof. BERGER in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellten Originalabbildungen eine Reproduktion der betreffenden Partie in Fig. 2 A vom normalen, in Fig. 2 B vom blinden Hunde wieder. Die Zellschicht ist in beiden Fällen dieselbe. Die Thioninfärbung ist hier schwarz reproduziert. Die Abbildungen zeigen deutlich die Entwickelungshemmung in der Massenentwickelung des Protoplasmas infolge der weitgehenden Ausschaltung der dissimilatorischen Erregungen. Im übrigen haben wir, wie die Histologie bekanntlich zeigt, in unserem Gehirn auch im erwachsenen Zustande noch immer eine Menge von Ganglienzellen, die auf embryonaler Entwickelungsstufe stehen geblieben sind, jedenfalls nur wegen mangelnder Beanspruchung, die aber offenbar jeden Augenblick sich voll entwickeln können, sobald sie funktionell in Anspruch genommen werden.

Schließlich möchte ich an eine dritte Gruppe von Erscheinungen erinnern, die ebenfalls die Abhängigkeit der Massenentwickelung im Nervensystem von der Einwirkung der funktionellen Reize recht augenfällig demonstrieren, das sind die von VULPIAN, DAVIDA, FRIEDLÄNDER u. KRAUSE, HAYEM u. GILBERT, PIERRE MARIE, MARINESCO, REDLICH und vielen anderen studierten Erscheinungen der Atrophie des Rückenmarks nach Verlust oder Verkümmerung der Extremitäten. Es ist durch zahlreiche Arbeiten genügend bekannt geworden, daß nicht nur die sensiblen Elemente des Rückenmarks, sondern daß im Laufe längerer Zeit auch die motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner einer weitgehenden Atrophie verfallen. Im letzteren Falle handelt es sich lediglich um eine Inaktivitätsatrophie der Zelle, die dadurch zu stande kommt, daß sich der Patient nach der Amputation ganz allmählich gewöhnt, keine motorischen Impulse mehr zu den Vorderhornzellen zu senden, die vorher die betreffende Extremität innervierten.

Alle diese Erscheinungen zeigen dasselbe, das ist das enge Abhängigkeitsverhältnis der Massenentwickelung des Ganglienzellprotoplasmas von seiner funktionellen Beanspruchung durch dissimilatorisch erregende Reizimpulse und zwar gilt das für die Ganglienzellen in den verschiedensten Gebieten des Nervensystems. Das alles sind Tatsachen.

Die Substanzzunahme der Ganglienzelle unter dem Einfluß gesteigerter funktioneller Beanspruchung ist also nur ein spezieller

Fall der allgemeinen Erscheinung, daß ein Organ des Tierkörpers durch stärkere Tätigkeit eine Massenzunahme erfährt. Es fragt sich nun vom Standpunkt der allgemeinen Physiologie aus, wie ist die Substanzvermehrung einer Zelle unter dem Einfluß wiederholter dissimilatorisch erregender Reize mechanisch zu erklären?

Die Beantwortung dieser Frage gehört zwar nicht unbedingt in den Rahmen des hier behandelten Problems und könnte auch ohne Nachteil für die folgenden Erörterungen ganz beiseite gelassen werden, indessen möchte ich doch wenigstens der Vollständigkeit halber mit einigen Worten darauf eingehen.

Befindet sich eine Zelle andauernd im Stoffwechselgleichgewicht, d. h. ist die Summe der mit der Nahrung in die Zelle eintretenden gleich der Summe der mit den Stoffwechselprodukten austretenden Elementarstoffe, so muß die Menge ihrer lebendigen Substanz, solange dieses Verhältnis sich nicht ändert, die gleiche bleiben. Es liegt hier nur ein spezieller, wenn auch durch die Zahl der an der Reaktionssumme beteiligten Teilprozesse vorläufig unabsehbar komplizierter Fall eines chemischen Gleichgewichtszustandes vor, der aber wie alle Gleichgewichtszustände chemischer Systeme dem Massenwirkungsgesetz unterliegt. Es kann demnach die Masse der lebendigen Substanz der Zelle nur eine Veränderung erfahren, wenn das Massenverhältnis der an der Reaktionssumme beteiligten Stoffe sich ändert. Es entsteht also in unserem Fall die Frage, wie durch gesteigerte Dissimilation das Massenverhältnis der miteinander reagierenden Stoffe derart verändert werden kann, daß nach Ablauf der Erregung eine Zunahme der lebendigen Substanz erfolgt. Hier beginnen die Schwierigkeiten, die bei der großen Komplikation des in seinen Einzelheiten noch völlig unübersehbaren Stoffwechselgetriebes vorläufig in einzelnen Punkten unüberwindbar sein dürften. Offenbar aber ist hier an verschiedene Möglichkeiten zu denken. Ich möchte zwei Fälle näher betrachten.

Nehmen wir zunächst an, die Menge der Nahrungsstoffe, welche der Zelle zur Verfügung stehen, ändere sich nicht. Dann kann nach einer Störung des Stoffwechselgleichgewichts durch dissimilatorische Erregung zunächst nur unter der Bedingung eine Mehrbildung von lebendiger Substanz zu stande kommen, wenn der Zelle bereits mehr Nahrung zur Verfügung steht als sie während ihres Ruhestoffwechsels aufzunehmen, bezugsweise unter den gegebenen Verhältnissen zu verarbeiten im stande war. In diesem Falle wäre es denkbar, daß bei der gesteigerten Dissimilation ein Enzym, eine Säure oder irgend

ein Stoff, der zur Verarbeitung der zugeführten Nahrung notwendig ist, in größerer Menge gebildet wird, so daß nunmehr die Menge der in die Reaktionssumme eingehenden Stoffe während der Zeiteinheit gesteigert wird. Im anderen Falle aber, wenn die Nahrungsstoffe, die der Zelle zur Verfügung stehen, von vornherein nicht im Ueberschuß vorhanden sind, kann nach einer dissimilatorischen Erregung durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels immer nur dieselbe Menge von lebendiger Substanz restituiert werden, die vor der dissimilatorischen Erregung in der Zeiteinheit vorhanden war. Dissimilatorische Erregungen können unter diesen Umständen nicht zu einer Massenzunahme führen. Es fragt sich aber, ob der erstere Fall, d. h. eine Mehrbildung von lebendiger Substanz unter dem Einfluß dissimilatorischer Reize bei Ueberfluß von Nahrung nicht bloß denkbar, sondern auch irgendwo realisiert ist und da lassen uns die Erfahrungen vorläufig im Stich. Aber eins muß von vornherein zweifelhaft erscheinen, das ist die Voraussetzung, daß eine Zelle, die in einem Medium mit Nahrungsüberfluß lebt, sich ohne Einwirkung von Reizen dauernd im Stoffwechselgleichgewicht befinde. Die Erfahrungen über einzellige Organismen, z. B. Bakterien, die in Nährlösungen leben, welche alle Nahrungsstoffe im Ueberfluß enthalten, machen es vielmehr wahrscheinlich, daß diese Zellen auch ohne Einwirkung dissimilatorisch erregender Reize schon andauernd eine Substanzvermehrung erfahren, d. h., daß sie auf einem solchen Nährboden wachsen und bei Erreichung ihrer spezifischen Wachstumsgrenze sich durch Teilung fortpflanzen u. s. f. Ob aber dieses Wachstum unter dem Einfluß dissimilatorischer Erregungen eine Beschleunigung erfährt, muß erst die Erfahrung erweisen. Demnach möchte ich die Frage, ob in Wirklichkeit ohne Vermehrung des Nahrungszuflusses bei einer Zelle durch dissimilatorisch erregende Reize eine Substanzzunahme hervorgebracht wird, vorläufig noch in suspenso lassen, um so mehr, als dieser Fall für die Ganglienzelle nicht in Betracht kommt.

Anders steht es mit der zweiten Möglichkeit. Nehmen wir an, eine Zelle befände sich im Stoffwechselgleichgewicht und der Zufluß von Nahrungsmaterial in der Zeiteinheit würde gesteigert, so wären von vornherein die Bedingungen für eine Vermehrung ihrer lebendigen Substanz gegeben. Dieser Fall ist nun tatsächlich im Getriebe des Wirbeltierkörpers realisiert. Es ist eine seit alter Zeit bekannte Tatsache, daß ein Organ, ein Muskel, eine Drüse etc. infolge gesteigerter Tätigkeit einen vermehrten Blutzufluß erhält. Speziell vom Gehirn wissen wir durch eine ganze Reihe von Unter-

suchungen, unter denen ich nur die von MOSSO[1]), ROY und SHERRINGTON[2]) und in neuester Zeit von BERGER[3]) nennen will, daß bei stärkerer Tätigkeit des Gehirns der Blutzufluß steigt, indem die Gefäße sich erweitern. ROY und SHERRINGTON sind dabei zu dem Ergebnis gekommen, daß es Stoffwechselprodukte des Gehirns sind, welche an die Lymphe abgegeben die Weite der von ihnen umspülten Blutgefäße beherrschen. Sie sagen, daß die Ergebnisse ihrer Versuche „seem to indicate the existence of an automatic mechanism by which the blood-supply of any part of the cerebral tissue is varied in accordance with the activity of the chemical changes which underlie the functional action of that part", und sie fahren fort: „Bearing in mind that strong evidence exists of localisation of function in the brain, we are of opinion that an automatic mechanism, of the kind just referred to, is well fitted to provide for a local variation of the blood-supply in accordance with local variations of the functional activity." Aus der stärkeren Blutversorgung dürfen wir aber bekanntlich auch auf eine stärkere Nahrungszufuhr schließen, obwohl ja die Ganglienzellen nicht unmittelbar vom Blutstrom selbst umspült werden. Ich möchte hier im Anschluß an das Ergebnis der Untersuchungen von ROY und SHERRINGTON die Vermutung aussprechen, daß die Mehrausscheidung von Stoffwechselprodukten aus den Ganglienzellen auch die Lymphbildung aus dem Blute befördert, indem diese Produkte, wie wir uns das seit HEIDENHAINS klassischen Versuchen über die Lymphbildung vorstellen dürfen, als Lymphagoga die Sekretion der Lymphbestandteile seitens der Kapillarepithelzellen anregen. Ja, ich zweifle keinen Augenblick, daß wir hierin ein höchst wichtiges, nicht bloß für das Gehirn, sondern ganz allgemein für die Organe des Tierkörpers gültiges Prinzip der Selbstregulation vor uns haben, das nach einer doppelten Richtung hin außerordentlich vorteilhaft erscheint. Wenn die Menge der von den Parenchymzellen ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte den Umfang der Lymphsekretion reguliert, so sorgt die angestrengtere Tätigkeit der Parenchymzellen gleichzeitig selbst sowohl für die zum Wiederersatz

---

1) A. MOSSO, Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn, Leipzig 1881.

2) ROY and SHERRINGTON, On the regulation of the blood-supply of the brain. In Journal of Physiology, Vol. 11, 1890.

3) H. BERGER, Ueber die körperlichen Aeußerungen psychischer Zustände. Weitere experimentelle Beiträge zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelhöhle des Menschen, Jena 1904.

der verbrauchten Substanz nötige Vermehrung des Nahrungszuflusses als auch für die zur Fortdauer der Tätigkeit notwendige schnellere Beseitigung der Stoffwechselprodukte durch den Lymphstrom. Die Einrichtung eines so eminent vorteilhaften regulatorischen Prinzips würde auch von vornherein schon ganz im Sinne der Oekonomie des Organismus gelegen sein, die uns bereits mit einer großen Fülle ähnlicher regulatorischer Mechanismen bekannt gemacht hat. Aber wie auch der Mechanismus im einzelnen beschaffen sein mag, in jedem Falle haben wir in der stärkeren Zufuhr von Nahrungsmaterial, wie sie tatsächlich im Säugetierkörper bei stärkerer funktioneller Beanspruchung der nervösen Zentra stattfindet, eine Bedingung, die vollständig genügt, uns das oben festgestellte Abhängigkeitsverhältnis der Massenentwickelung von der funktionellen Erregung der Ganglienzelle mechanisch verständlich zu machen.

Mit diesem Ergebnis harmoniert vortrefflich die Art, wie sich die Massenentwickelung des Ganglienzellkörpers unter dem Einfluß funktioneller Reize vollzieht. Es handelt sich dabei, wie wir sahen, vor allem um eine Massenentwickelung des Protoplasmakörpers mit seinen Dendriten, d. h. mit anderen Worten um eine enorme Oberflächenvergrößerung der Zelle. Eine solche Oberflächenvergrößerung geht aber bekanntlich immer Hand in Hand mit einem gesteigerten Stoffaustausch zwischen der Zelle und dem umgebenden Medium und wird immer erforderlich, wo auch ein mit dem Medium im Stoffaustausch stehendes System über gewisse Grenzen hinaus wächst. Die Gestalt einer PURKINJEschen Ganglienzelle ist gradezu ein klassischer Ausdruck für diese Tatsache. Ihre reiche Dendritenentwickelung liefert ihr die Möglichkeit des innigsten Stoffaustausches mit der Umgebung und setzt sie so in die Lage, nach einer funktionellen Entladung fast momentan den Substanzverlust wieder zu decken. Aber noch in anderer Beziehung erscheint die PURKINJEsche Zelle als der vollendetste Ausdruck des Verhältnisses zwischen Gestalt und Funktion. Die ungeheuer reiche Dendritenverzweigung bietet der Aufnahme von zugeführten Erregungen nach den mannigfaltigsten Seiten hin die günstigste Gelegenheit, während nach derjenigen Seite, von welcher der Achsenzylinder abgeht, nach der also die Impulsentladung hingeleitet wird, alle Dendriten zu einer kompakten Masse zusammenlaufen, wie die Bäche zu einem Strom.

Nach alledem ist es eine einwandfrei gesicherte Tatsache, daß eine öfters wiederkehrende funktionelle

Erregung der Ganglienzellen zu einer Massenzunahme ihres Protoplasmas führt, die uns auf Grund der weiteren Tatsache einer Vermehrung des Nahrungszuflusses bei stärkerer Tätigkeit nach den Gesetzen chemischer Gleichgewichtszustände auch mechanisch verständlich erscheint.

Die Bedeutung der Massenentwickelung des Ganglienzellkörpers.

Es ist nunmehr meine Aufgabe die physiologische Bedeutung einer größeren Massenentwickelung des Ganglienzellkörpers zu erörtern. Da möchte ich an den Ausgangspunkt stellen den Hinweis darauf, daß die Intensität der spezifischen Energieproduktion einer Ganglienzelle eine Funktion der Masse ihrer entladungsfähigen Substanz ist.

Die Gültigkeit dieses selbstverständlichen Satzes bedarf keiner weiteren Worte. Er ist nur der spezielle Fall einer Tatsache. Eine größere Masse eines explosiblen Stoffes liefert bei der Explosion natürlich eine größere Menge Energie als eine kleinere Masse; ein größerer Muskel produziert bei gleichstarker Reizung mehr Energie als ein kleinerer. Es fragt sich nur, welches die Folgen der größeren Energieproduktion einer Ganglienzelle sind.

Es kann wohl heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß sich in den Ganglienzellen der Großhirnrinde der wesentliche Teil der Prozesse abspielt, welche die spezifischen Bedingungen für das Zustandekommen der Bewußtseinsvorgänge bilden. Der vor kurzem unternommene Versuch, diese Bedeutung von den Ganglienzellen in das Fibrillengitter des Nervensystems zu verlegen, hat sich mit zahlreichen Tatsachen in Widerspruch gesetzt und kann heute als erledigt gelten. Es ist daher nicht nötig, noch einmal wieder die Tatsachen anzuführen, welche die geltende Auffassung begründet haben [1]). Wenn also die Ganglienzellen unter dem Einfluß der Uebung allmählich eine Substanzzunahme erfahren, so müssen ihre spezifischen Prozesse ebenfalls eine entsprechende Intensitätssteigerung zeigen. Nehmen wir z. B. an, eine sensorische Rindenzelle etwa in der Sehsphäre würde beim neugeborenen Kinde zum ersten Male durch den funktionellen Reiz erregt, so wird ihre Reaktion und damit der von ihr bedingte

1) Vergl. im übrigen meine Zusammenfassungen: Das Neuron in Anatomie und Physiologie, Jena 1900, und: Die Vorgänge in den Elementen des Nervensystems, in diesem Heft der Zeitschr. f. allgem. Physiologie, 1906.

Anteil des Sehaktes zunächst nur gering sein. Durch fortwährende Wiederkehr des funktionellen Reizes wird aber die Substanz der Zelle allmählich wachsen. Dementsprechend wird ihre spezifische Leistung an Intensität zunehmen, so daß die Zelle nunmehr, auch wenn sie von irgend einem anderen Nervenwege her einen Impuls erhält, mit einer starken Entladung ihrer spezifischen Energie reagiert. Die „Spuren", welche die Sinnesreize im Nervensystem hinterlassen, bestehen also in einer Substanzvermehrung der Ganglienzellen.

Eine solche „Spur" muß natürlich für das Bewußtsein latent sein, solange die betreffenden Zellen in Ruhe bleiben, denn alle Bewußtseinsakte sind von dissimilatorischen Erregungen bedingt, während des Ruhestoffwechsels der Zelle aber besteht Stoffwechselgleichgewicht, und es ist dabei ganz gleichgültig, ob eine geringere oder größere Menge von lebendiger Substanz sich im chemischen Gleichgewicht befindet. Erst wenn die beteiligten Zellen wieder einmal auf irgend einem Wege dissimilatorisch erregt werden, tritt die „Spur" wieder ins Bewußtsein. So erklärt sich die Tatsache, daß die „Spur", die ein Sinnesreiz hinterläßt, nach dem Abklingen der Empfindung unbewußt bleibt, bis irgend ein Impuls das „Erinnerungsbild" wieder wachruft.

Es ist aber nötig, daß die Zellen immer wieder erregt werden, wenn die Spur nicht allmählich verwischt werden soll. Um etwas im Gedächtnis zu behalten, braucht man Uebung. Hört die Uebung auf, d. h. fällt die funktionelle Beanspruchung der Zellen fort, so vergißt man im Laufe der Zeit, denn funktionell nicht beanspruchte Ganglienzellen erleiden, wie wir sahen, allmählich einen Substanzverlust durch Inaktivitätsatrophie.

Ich habe hier zunächst die Ganglienzellen nur in ihrer Eigenschaft als Sitze spezifischer nervöser Prozesse berücksichtigt, und demgemäß die ihrer durch Uebung hervorgebrachten Substanzzunahme entsprechende Steigerung ihrer spezifischen Leistung konstatiert. Indessen diese Tatsache allein reicht noch nicht hin, ein volles mechanisches Verständnis der bewußten Gedächtniserscheinungen zu geben. Eine einzelne Ganglienzelle vermittelt kein Bewußtsein. Jeder Bewußtseinsvorgang, selbst die einfachste bewußte Empfindung ist ein Kombinationsvorgang, an dem viele, ja höchst wahrscheinlich sehr viele Ganglienzellen beteiligt sind. Dazu kommt aber noch eine andere Bedeutung der Ganglienzellen in Betracht. Die Ganglienzellen sind nicht bloß Sitze spezifischer Prozesse, sondern sie sind

auch Stationen, welche die Weiterbeförderung der ihnen zufließenden Erregungen beherrschen, indem sie die ankommenden Impulse mit einer von ihnen selbst bestimmten Intensität weiterbefördern oder hemmen.

Ich möchte das zunächst durch ein mir naheliegendes Beispiel mit wenigen Worten belegen.

Schneidet man einem Frosch das Rückenmark unmittelbar unterhalb der Medulla oblongata durch, so stellt sich nach kurzer Zeit ein im ganzen konstanter Reflexerregbarkeitsgrad her. Nachdem man am Schlitteninduktorium den Rollenabstand festgestellt hat, bei dem eine Reizung der Zehen der hinteren Extremität mit einzelnen Oeffnungsinduktionsschlägen nicht mehr ausreicht, eine Reflexzuckung zu erzielen, stellt man einen künstlichen Kreislauf mit einer sauerstofffreien isotonischen Salzlösung her und vergiftet das Tier mit einer schwachen Strychnindosis. In dem Maße wie das Gift zu wirken beginnt, werden die schwachen, vorher unwirksamen Induktionsschläge bei Reizung der Zehen jetzt wirksam und liefern mit zunehmender Giftwirkung immer heftigere Reflexerfolge bis zum Ausbruch tetanischer Krämpfe. Indem man fortfährt zu reizen, wird bei dem Mangel an Sauerstoff das Rückenmark allmählich erschöpft, es treten immer länger werdende Refraktärpausen in der Erregbarkeit ein und schließlich reagiert das Tier selbst auf die stärksten Induktionsschläge mit keiner Reflexzuckung mehr. Wird nunmehr auf dem Wege der künstlichen Zirkulation eine sauerstoffgesättigte Salzlösung durchgespült, so erholt sich das Rückenmark in wenigen Minuten wieder und die schwächsten Reize rufen wieder die heftigste Reflexreaktion hervor[1]). Da die Nervenfasern, wie man sich leicht überzeugen kann, von der Strychninwirkung vollständig unberührt bleiben und auch bei der Entwickelung der Erschöpfung ihre Erregbarkeit intakt erhalten, so kann die Intensitätsänderung der Reflexaktion unter dem Einfluß des Strychnins und der Erschöpfung nur bedingt sein durch den veränderten Zustand zentraler Stationen des Reflexbogens, d. h. der Ganglienzellen.

Was lehren nun diese Tatsachen? Eine schwache Erregung, die von der Peripherie her zum Rückenmark gelangt und die beim normalen Frosch in den Ganglienzellen keine genügend starke Ent-

---

1) Vergl. über die Einzelheiten derartiger Versuche: Max Verworn, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. 1900, und: Ermüdung und Erholung. Berl. klin. Wochenschr., 1901.

ladung auslöst, um eine Reflexaktion zu erzielen, vermag bei gesteigerter Erregbarkeit der Ganglienzellen sofort die heftigste Reaktion herbeizuführen, und andererseits eine starke Erregung, die beim normalen Frosch eine heftige Reflexreaktion erzeugt, wird von den erschöpften Ganglienzellen vollständig sistiert. Das zeigt, meine ich, in schlagendster Weise, wie der Zustand der Ganglienzellen die Weiterleitung der Erregungsimpulse vollständig beherrscht, und zwar gilt das nicht bloß hinsichtlich der Intensität, sondern wie ja aus den histologischen und physiologischen Tatsachen genügend bekannt ist, auch hinsichtlich der Richtung.

Aber der obige Versuch zeigt noch mehr. Er zeigt, daß im normalen Zentralorgan die Ganglienzellen gegebenenfalls starke Widerstände für die Erregungsleitung vorstellen können, denn der schwache Reiz, der nicht im stande ist, eine Reflexreaktion auszulösen, erzeugt doch eine schwache vom sensiblen Nerven bis in das Rückenmark fortgeleitete Erregung, die aber in den sensiblen Ganglienzellstationen der Hinterhörner eine zu geringe Entladung hervorruft, um zu einer Reflexaktion Anlaß zu geben. Daß die Erregung auch bei einer schwachen Reizung vom sensiblen Nerven bis zum Rückenmark geleitet wird, zeigt ja ihr Erfolg beim Strychninfrosch, und daß der Sitz der Widerstände schon in den Ganglienzellen der Hinterhörner gelegen ist, geht aus der Tatsache hervor, daß sie durch Strychnin beseitigt werden können, dessen Angriffspunkt, wie wir wissen [1]), die Elemente der Hinterhörner sind. Es ist für den vorliegenden Zweck nicht von sonderlicher Bedeutung, an welchem speziellen Punkte der Ganglienzelle wir uns diese Widerstände lokalisiert denken. GOLDSCHEIDER [2]) und SHERRINGTON [3]) denken an die Uebergangsstelle des Nerven in den Ganglienzellkörper, an die „Synapse", wie SHERRINGTON sich ausdrückt. Mir scheint allein schon auf Grund der obigen Tatsachen die an sich näher liegende Annahme unumgänglich zu sein, daß das Ganglienzellprotoplasma selbst den Ort der Widerstände repräsentiert. Aber wie dem auch sei, ganz gleich: auf alle Fälle ist die Tatsache, daß auf den Ganglienzellstationen starke Widerstände für die Erregungsleitung gelegen sein

1) BAGLIONI, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. 1900.

2) GOLDSCHEIDER, Die Bedeutung der Reize für Pathologie und Therapie im Lichte der Neuronlehre. Leipzig 1898.

3) SHERRINGTON l. c.

können, von der größten Bedeutung für den Ablauf der Erregungen, speziell für die Association von spezifischen Prozessen zwischen verschiedenen Punkten des Zentralorgans.

Es ist bekannt, daß solche Widerstände im Nervensystem überwunden werden müssen bei allen komplizierteren Vorgängen, die auf Uebung beruhen. Wir pflegen diese Ueberwindung von Widerständen als das „Ausschleifen der Bahnen" zu bezeichnen, und die Tatsachen des Gedächtnisses bilden nur einen speziellen Fall dieses allgemeinen Vorganges. Wenn wir irgend etwas durch Uebung erlernen, mag es eine komplizierte motorische Koordination sein oder eine Kombination von Vorstellungen und Gedanken oder auch beides zusammen, immer handelt es sich um das Ausschleifen von Bahnen. Sind die Bahnen schließlich durch Uebung so ausgeschliffen, daß die Kombination von motorischen und sensorischen Erregungen sich glatt und ohne Schwierigkeit abspielt, dann haben wir die Sache im Gedächtnis. Es kommt also für das mechanische Verständnis des Gedächtnisses nicht bloß die Verstärkung der spezifischen Reaktion der beteiligten Ganglienzellen durch Massenzunahme ihres Protoplasmakörpers in Betracht, sondern daneben auch noch das Ausschleifen der Bahnen, d. h. die Ueberwindung von Widerständen auf den Ganglienzellstationen.

Wie ist nun der Mechanismus des Ueberwindens dieser Widerstände zu denken?

Zweifellos ist die Weiterbeförderung einer Erregung, die an einer Ganglienzelle anlangt, abhängig von der Entladungsintensität des Ganglienzellkörpers. Ist die Entladung der Ganglienzelle sehr schwach oder = 0, so wird die ankommende Erregung geschwächt oder gar nicht weiterbefördert. Ist die Entladung sehr stark, so wird die Erregung weiterbefördert entsprechend der Intensität, welche die Ganglienzelle ihr gibt. Die Intensität der dissimilatorischen Entladung ihrerseits aber wird von drei Variablen bestimmt: von der Intensität des auslösenden Reizes, von dem Erregbarkeitsgrad der entladbaren Substanz und von der Masse derselben. Von diesen drei Variablen ist diejenige, die durch Uebung verändert wird, wie wir gesehen haben, die letztere. Mit der Uebung nimmt die Masse der entladungsfähigen Substanz zu, damit wird die Entladung stärker. Die stärkere Entladung einer Ganglienzelle liefert aber zugleich einen

stärkeren Reiz für die folgende Station der Bahn, so daß sich für diese also auch eine Aenderung der zweiten Variablen im Sinne einer Steigerung der Entladungsintensität bemerkbar macht. Wir können uns diese Verhältnisse an einem Schema veranschaulichen. Nehmen wir an, die Ganglienzelle A würde zum ersten Male durch einen Impuls, der von B kommt, dissimilatorisch erregt, und ihre Entladung wäre noch zu schwach, um einen zur Ueberwindung der Widerstände in E genügend starken Impuls zu liefern, so wird bei häufigerer Beanspruchung der Ganglienzelle A durch Impulse, die von B, von C, von D kommen, ihre Masse allmählich zunehmen, ihre Entladungen werden stärker werden und schließlich stark genug, um auch für E einen Reiz abzugeben, der ausreicht, die hier gegebenen Widerstände zu überwinden, d. h. E zur Weiterbeförderung der Erregung nach F zu veranlassen u. s. f. (Fig. 3). Das ist das

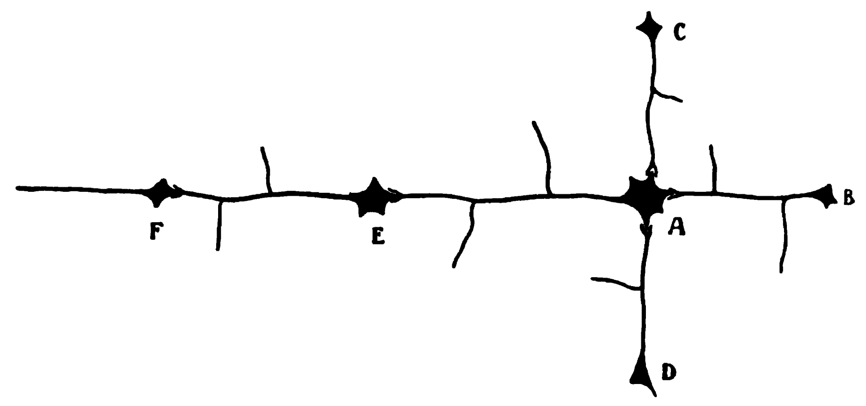


Fig. 3.

Prinzip für die Ausschleifung der Bahnen, wie wir es uns auf Grund der oben mitgeteilten Tatsachen zu denken haben. Dagegen scheint mir kein Anhaltspunkt dafür zu existieren, daß sich mit der Uebung auch der Erregbarkeitsgrad der Ganglienzellen änderte, indem sich besonders labile Moleküle anhäufen, eine Möglichkeit, die GOLDSCHEIDER[1]) berührt. Eine solche Bildung erregbarerer Moleküle der entladungsfähigen Substanz wäre durch Uebung mechanisch nicht leicht zu begründen und bliebe auch eine Annahme, die nicht nötig ist. Die tatsächlich nachweisbare Vermehrung der Masse durch Uebung, die GOLDSCHEIDER mit Recht ebenfalls hervorhebt, genügt vollständig,

1) GOLDSCHEIDER, Ueber die materiellen Veränderungen bei der Associationsbildung. Neurolog. Centralbl., 1906.

wie wir gesehen haben, um die Intensität der Entladung zu steigern. Es werden also durch Vermehrung der entladbaren Masse auf den Ganglienzellstationen die Widerstände für die Weiterleitung der Erregung vermindert und so die Bahnen für eine leichtere Associationsbildung ausgeschliffen.

Die Tatsache, daß die Verstärkung der dissimilatorischen Entladungen eine Ueberwindung von Widerständen, d. h. eine weitere Fortleitung der Erregung bedingt, erscheint mir als allgemeines Prinzip für Koordination und Associationsbildung im Zentralnervensystem so wichtig, daß ich nicht darüber hinweggehen möchte, ohne sie durch einen recht augenfälligen Versuch anschaulich gemacht zu haben. Von den drei Faktoren, welche die Intensität der Entladung einer Ganglienzelle beherrschen, lassen sich experimentell am bequemsten die beiden ersten, d. h. die Stärke des auslösenden Reizes und der Erregbarkeitsgrad der entladungsfähigen Substanz variieren; die Veränderung des dritten Faktors, der Masse der entladungsfähigen Substanz ließe sich wohl experimentell unter geeigneter Versuchsanordnung ebenfalls erzielen; indessen würden die Versuche eine längere Behandlung des Tieres erfordern. Ich habe es vorgezogen, den zweiten Faktor, den Erregbarkeitsgrad zu variieren und zwar mit dem einfachen und methodisch immer wieder so wertvollen Mittel der Strychninvergiftung. Der Versuch ist folgender.

Einem Frosch wird das Rückenmark seiner ganzen Länge nach freigelegt und dicht unterhalb der Medulla oblongata durchschnitten. Nach Ablauf einer kleinen Pause wird der Frosch an einem Stativ aufgehängt und der Rollenabstand am Schlitteninduktorium bestimmt, der notwendig ist, um mit einzelnen Oeffnungsinduktionsschlägen durch Reizung der Zehen an der hinteren Extremität einen auf diese Extremität beschränkten Anziehreflex zu erzielen, und ebenso wird der Rollenabstand bestimmt, der bei Reizung des Daumens nötig ist, um in der Vorderextremität einen lokalisierten Beugereflex hervorzurufen. Es war dazu bei meinen Versuchen in der Regel nötig, die Rollen fast ganz übereinanderzuschieben. Nunmehr wird das Lendenmark ganz lokal strychninisiert. Das geschieht am besten durch dichtes Auflegen eines dünn zu einem Faden zusammengedrehten und vorn scharf abgeschnittenen Wattebausches, der mit einer schwachen Strychninlösung getränkt ist und nach unten herunterhängt. Es kommt hier darauf an, daß die Strychninisierung auch wirklich ganz genau auf das Lendenmark beschränkt bleibt, was sich bei geeigneten Vorsichtsmaßregeln immer erreichen läßt.

Durch das Eindringen des Giftes wird die Erregbarkeit der Hinterhornzellen des Lendenmarks allmählich mehr und mehr gesteigert und man kann bei Reizung der Zehen mit Induktionsschlägen die Entwickelung der Wirkung dieser Erregbarkeitssteigerung Schritt für Schritt verfolgen. Zunächst zeigt sich, daß für die Erzielung eines Beinanziehreflexes in einer hinteren Extremität allmählich immer schwächere Induktionsschläge ausreichen als vor der Vergiftung. Nach Verlauf von 15—20 Minuten ist ein Stadium da, in dem eine schwache Reizung bereits eine heftige Reflexzuckung auslöst, die nicht mehr auf die gereizte Hinterextremität beschränkt ist, sondern auf alle Extremitäten sich ausdehnt. Reizt man dagegen mit der gleichen geringen Reizstärke eine Vorderextremität, so bleibt die Reizung völlig wirkungslos. Um hier einen Erfolg zu erzielen, ist die ursprüngliche Reizstärke nötig, und auch dann bleibt die Reaktion auf die gereizte Extremität beschränkt. Noch etwas später entwickelt sich ein Stadium, in dem eine schwache Reizung, bereits die leiseste Berührung der Zehen einer Hinterextremität mit den Elektroden, einen heftigen tetanischen Krampf im ganzen Körper hervorruft, während die Reizung der Vorderextremitäten noch immer denselben Erfolg liefert, wie anfangs und keine Spur von Ausbreitung der Reizwirkung zur Folge hat. Schneidet man schließlich zur Kontrolle dafür, daß keine Ausbreitung des Giftes im Rückenmark nach oben hin stattgefunden hat, das Rückenmark zwischen Brustmark und Lendenmark, also oberhalb der Vergiftungszone durch, so kann man sich überzeugen, daß auch nach längerer Zeit die Reflexerregbarkeit im Vorderteil des Tieres keine Steigerung erfährt, während im unteren Teil des Körpers der leiseste Reiz Streckkrämpfe erzeugt.

Dieser Versuch zeigt mit größter Klarheit, daß schwache Reize, die im normalen Rückenmarke eine zur Ueberwindung der Widerstände viel zu geringe Entladung der Ganglienzellen hervorrufen, nach Steigerung der Entladungsintensität der erregten Zellen eine Erregung durch starke Widerstände hindurch bis auf weite Entfernungen hin hervorzurufen vermögen. Mit anderen Worten: die Ueberwindung von Widerständen und damit die Weite der Fortpflanzung einer Erregung hängt von der Entladungsintensität der Ganglienzellen ab.

Die physiologische Bedeutung der Massenentwickelung des Ganglienzellprotoplasmus unter dem Einfluß dissimilatorischer Erregungen liegt also in der Intensitätssteigerung der funktionellen Entladungen,

die einerseits eine Verstärkung der spezifischen Leistung, andererseits eine weitere Fortleitung der Erregung durch Ueberwindung von Widerständen bedingt. Das sind die cellularen Grundlagen für das Ausschleifen der Bahnen und das Gedächtnis.

Zusammenfassung.

1) Die „Spuren" oder „Eindrücke", welche die Sinneserregungen im Gehirn hinterlassen, bestehen in einer Substanzzunahme der Ganglienzellen.

2) Häufig wiederkehrende dissimilatorische Erregungen führen zu einer Substanzvermehrung des Ganglienzellprotoplasmas durch automatische Steigerung der Stoffzufuhr.

3) Die Substanzzunahme der Ganglienzellen bedingt eine Steigerung ihrer Entladungsintensität.

4) Die Steigerung der Entladungsintensität bedeutet einerseits eine Verstärkung der spezifischen Energieproduktion der einzelnen Ganglienzelle und führt andererseits zu einer weiteren Fortleitung der Erregung durch Ueberwindung von Widerständen auf den folgenden Stationen der Bahn.

5) Das Gedächtnis ist eine spezielle Folge der Uebung und beruht auf dem Ausschleifen bestimmter Assoziationsbahnen durch Verstärkung der Entladungsimpulse in ihren Ganglienzellstationen.



Ricerche sulla muscolatura cardiale dell' Emys europaea.

Del Dott. Fil. Bottazzi,
Professore di Fisiologia e Direttore dell' Istituto Fisiologico di Napoli.

Con 4 tavole e 27 figure nel testo.

(Der Redaktion zugegangen am 20. Januar 1906.)

I. Ricerche sull' atrio cardiaco dell' Emys europaea.

Essendo state fatte recentemente pubblicazioni[1]), le quali tenderebbero a infirmare la saldezza di osservazioni da me fatte, e precedentemente pubblicate, circa le „oscillazioni del tono“, scoperte da G. Fano negli atrii del cuore di „Emys europaea“, e l'influenza dei nervi vago e simpatico sul tono atriale, ho creduto utile, data l'importanza dell'argomento, di fare nuovi esperimenti, per vedere che valore abbiano le obiezioni mosse alle mie conclusioni.

Naturalmente, come spesso accade, in queste nuove indagini ho osservato anche diversi fatti nuovi di non scarso interesse. Ma innanzi a tutto voglio riferire i fatti novamente osservati a riguardo delle „oscillazioni del tono“ e delle modificazioni che esse presentano sotto l'influenza delle stimolazioni del vago e del simpatico. Occorre però far precedere poche parole sulla tecnica seguita.

La maggior parte delle ricerche sone state fatte nei mesi di aprile e maggio del 1904, ma per ragioni indipendenti dalla mia volontà non ho potuto pubblicarle integralmente prima d' ora. Tuttavia una comunicazione dei resultati più rilevanti feci all' Accademia

1) E. Rosenzweig, Beiträge zur Kenntnis der Tonusschwankungen des Herzens von Emys europaea. Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1903, Suppl., p. 192.

A. Mosso, Teoria della tonicità muscolare fondata sulla doppia innervazione dei muscoli striati. Rendic. d. R. Accad. d. Lincei, 21 febbraio 1904, p. 174.

medica di Genova[1]), e poi un'altra, con dimostrazione sperimentale delle cose da me osservate, al Congresso dei Fisiologi in Brüxelles[2]), nell'agosto-settembre del 1904.

Le tartarughe furono conservate all'aperto, finchè la temperatura dell'aria non cominciò ad essere piuttosto elevata. Indi furono conservate in una grande ghiacciaia, a una temperatura di circa 9° C. Ciò è indispensabile, se si voglia esser sicuri di avere atrii ben tonici e responsivi alle stimolazioni dei nervi.

Agli animali era, più sovente, distrutto l'asse cerebro-spinale, a fine di immobilizzarli; poche volte furono curarizzati. Perdevano molto sangue, durante l'asportazione del piastrone, e la preparazione dei nervi e del cuore; ma negli atrii sempre rimase una certa quantità di sangue. Per altro, durante l'esperimento, il cuore e tutte le parti circostanti erano incessantemente irrorate con sangue di tartaruga diluito con soluzione 0,7 % di cloruro sodico.

La preparazione del vago al collo fu sempre fatta nel modo consueto. Ma per quanto riguarda il simpatico queste nuove ricerche differiscono notabilmente dalle mie antecedenti. Questa volta, in luogo di stimolare il rametto che congiunge il ganglio simpatico cervicale medio, situato presso che al punto di separazione del simpatico cervicale dal vago, con la rimanente catena gangliare situata ai lati della colonna vertebrale, ho isolato e stimolato elettricamente la porzione prossimale di questa catena coi gangli, dai quali partono propriamente i rametti cardiaci, specie il ganglio cervicale inferiore. Spesso, in ciò fare, accade inevitabilmente di stimolare anche i muscoli sottostanti (la curarizzazione dell'animale in tal caso a nulla serve), ottenendo l'effetto sgradevole che il corpo dell'animale si sposti e il tracciato atriale si deformi. Ma, come resulta dall'ispezione dei seguenti numerosi tracciati, in molti altri casi ciò non si verifica.

È indispensabile che la leva scrivente sia il meno possibile caricata, o meglio che il peso onde è caricata sia corrispondente, in ciascun caso, alla capacità funzionale dell'atrio. Spesso occorre di dover scaricare o aggiungere pesi alla leva, durante uno stesso esperimento. Avendo tale accortezza, e l'altra prima detta di conservare gli animali in ambiente freddo, i casi nei quali l'atrio non eseguisce

1) Nuove ricerche sulle „oscillazioni del tono“ degli atrii di Emys europaea. Bollett. della R. Accad. med. di Genova, Anno 19, 1904, No. 2. Ricerche sul Sinus venosus dell'Emys europaea. Ibidem, 1904, No. 3.

2) Arch. di Fisiologia, Vol. 2, 1904, p. 132.

spontaneamente „oscillazioni del tono“ si riducono moltissimo di numero.

È necessario fissare inferiormente l'atrio di cui si registrano i movimenti, sia per evitare che sul tracciato appariscano riprodotti in piccolo anche i moti dell'altro atrio e del ventricolo, sia per dare al muscolo atriale una tensione sufficiente, che non può avere se l'atrio, sospeso per una estremità (mobile) alla leva, non abbia l'estremità basale immobilizzata, fissa. Quando si lavora sui muscoli lisci o su strutture muscolari ad essi affini non bisogna mai dimenticare che temperatura e tensione sono i due fattori essenziali della tonicità. A tale scopo io, per non ledere la base dell'atrio nè il seno venoso, nel maggior numero dei casi mi sono limitato a tener fissa in una morsetta tutta la massa ventricolare del cuore, dalla cui base si solleva l'atrio sospeso, mentre l'altro atrio, retratto, formava una piccola massa pulsante a lato. come un'appendice, che niun disturbo arrecava con le sue pulsazioni. Ma questo genere di fissazione non è perfetto, perchè se la leva è fortemente caricata può far essa, in certo modo, da punto fisso, e l'atrio può tirare sul debole seno venoso altrimenti libero; fatto che, se non si verifica nelle contrazioni sistoliche rapide, può talora verificarsi nelle deboli e lente variazioni di tono, che così sfuggirebbero all'osservazione, non essendo riprodotte sul tracciato. Una fissazione perfetta non si può ottenere se non stringendo entro una morsetta o una pinzetta, immobili, la base stessa dell'atrio sospeso; il che ho fatto in altri esperimenti, o a un certo punto di uno stesso esperimento, cominciato servendomi dell'altro metodo di fissazione.

La fissazione dell'atrio, mediante una pinza che lo stringa alla base, non influisce sui moti sistolici, e nemmeno sull'effetto della stimolazione dei nervi. Evidentemente, la pressione esercitata dalla pinza non altera i filamenti nervosi decorrenti nella sostanza della parete atriale, che loro serve da riparo.

Qualche volta, è vero, la fissazione dell'atrio alla base mediante la pinza fa apparire oscillazioni del tono là dove prima non esistevano; ma non si può ammettere che la pinza agisca stimolando o i filamenti del vago o il materiale cui son dovute le oscillazioni del tono, innanzi a tutto perchè, se queste fossero l'effetto d'una stimolazione pressoria, dopo un certo tempo l'effetto si dileguerebbe; poi perchè il materiale cui son dovute le oscillazioni del tono non presenta localizzazioni speciali, ma trovasi in tutto l'atrio, e, come dirò appresso, anche nel seno venoso e nei grandi vasi venosi prossimi al

cuore, dai quali ho ottenuto ottimi tracciati mostranti e contrazioni sistoliche e oscillazioni tipiche del tono.

Le cose da me osservate possono essere riassunte nelle seguenti proposizioni:

1) Atrii freschissimi, cioè subito dopo che sono stati sospesi alla leva scrivente, presentano cospicue oscillazioni del tono. In due casi, gli atrii erano circa a metà pieni si sangue.

2) I casi, nei quali oscillazioni del tono appariscono solo molto tempo dopo la preparazione dell'animale non sono più numerosi di quelli nei quali appariscono subito. Intervalli di tempo di 1 o 2 ore contano nulla, data la lunghissima sopravvivenza del miocardio di tartaruga; per dare un'idea della quale mi basti dire che sovente, passati due o tre giorni, è necessario buttar via l'animale, causa l'insopportabile fetore di putrefazione che da esso emana; e pur l'atrio, o il seno venoso, pulsa sempre!

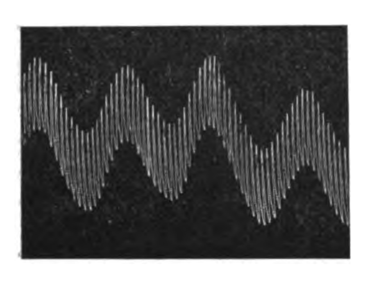
3) La strettura dell'atrio alla base (fatta alla maniera di Fano o di Rosenzweig) non è indispensabile, perchè appariscano le oscillazioni del tono, come dimostrano le numerosissime curve registrate da me senza alcuna strettura nè alla base dell'atrio nè altrove. Quando le oscillazioni toniche sono deboli, indispensabile è che l'estremità inferiore dell'atrio sia saldamente fissata, del che si comprendono le ragioni meccaniche. Questo fatto può far credere che la strettura determini il fenomeno, il che non è.

4) L'esaurimento, la fatica ecc. non sono le cause determinanti le oscillazioni del tono, perchè spessissimo queste, cospicue da prima e per un certo tempo, man mano s'indeboliscono poi e cessano, mentre l'atrio continua per molto tempo ancora a compiere pulsazioni ritmiche (ved. fig. 1).

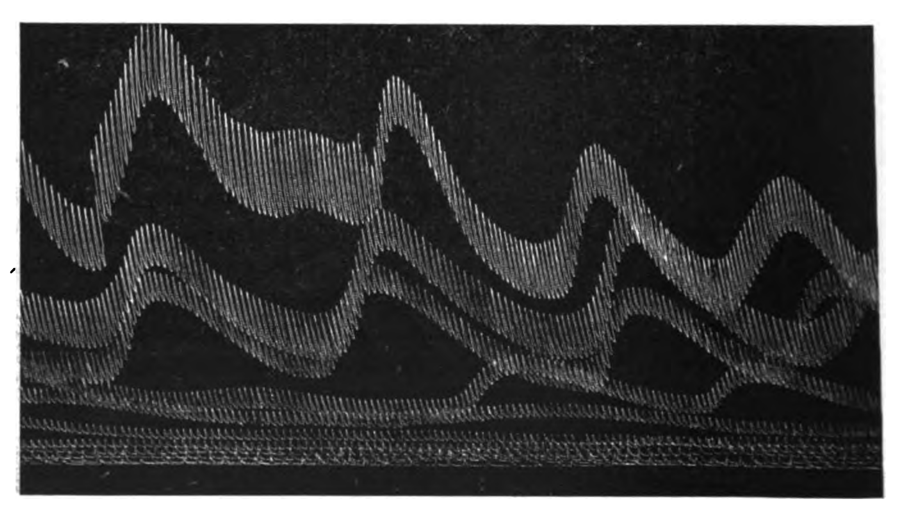
5) I centri nervosi o l'eccitabilità dei nervi cardiaci separati dall'asse cerebro-spinale non sono necessarii, perchè, come più volte ho constatato, l'atrio o il seno venoso continuava ad eseguire gagliarde oscillazioni del tono, mentre i vaghi erano divenuti ineccitabili da fortissime correnti faradiche, in capo a due giorni e mezzo da che l'animale era stato ucciso.

6) Noi dobbiamo, dunque, limitarci ad affermare che le oscillazioni del tono in alcuni casi appariscono subito, in altri dopo un tempo variabile, in altri mai; che esse alcune volte sono enormemente sviluppate, altre volte mediocri, talora debolissime; che alcuni atrii compiono contrazioni sistoliche e oscillazioni del tono egualmente forti, mentre in altri casi sono più sviluppate le contrazioni sistoliche,

in altri le oscillazioni del tono; e alla mancanza assoluta, in certi casi, di oscillazioni del tono, fa riscontro la mancanza assoluta, in certi altri più rari (vedi appresso), delle contrazioni sistoliche sulle ampie curve toniche. Non è per altro improbabile che, secondo ricerche di G. FANO, lo accumularsi di prodotti del ricambio materiale nel tessuto atriale sia una sorgente di stimoli per il tessuto che compie le oscillazioni del tono; ma questo fenomeno non deve essere confuso col fenomeno normale della sollecita comparsa di vigorose e regolari oscillazioni del tono nell'atrio freschissimo.



I.



II.

Fig. 1. Oscillazioni del tono dell'atrio destro di una Emys eur. Il cuore era completamente separato dal corpo, e sospeso per i grossi vasi, stretti in basso, in una morsetta, e per la punta dell'atrio destro, in alto, a una leva scrivente. I. Tracciato dell'atrio freschissimo, circa mezz'ora dopo la sospensione. II. Tracciati sovrapposti, registrati successivamente da 6 a 12 ore dopo. Come si vede, in quelli inferiori, che sono gli ultimi, sono scomparse le oscillazioni del tono, mentre persistono le contrazioni sistoliche atriali. 15 maggio 1904. Temperatura: 22° C.

Le cause di tutte le variazioni dianzi dette ci sono, in massima parte, sconosciute. Qualche luce gettano sull'argomento le ricerche fatte sulla azione dei nervi cardiaci, delle alte e basse temperature e dei veleni. Ma nessuno può dire, in ciascun caso speciale, perchè

le oscillazioni siano enormemente accentuate o perchè manchino affatto, le condizioni dell'esperimento rimanendo approssimativamente le stesse. E pure è accaduto ed accade, in questo come in altri campi, che poche osservazioni negative, come quelle del Rosenzweig, siano state elevate alla dignità di legge, dimenticando che cento fatti negativi nulla possono contro un solo fatto positivo bene osservato.

7) Le oscillazioni del tono esistono, dunque, e possono presentarsi enormemente sviluppate tanto in principio d'un esperimento, quanto assai tardi. Non si osservano in tutti gli atrii, come non sempre l'esofago di rospo, o l'intestino di altro animale, o il muscolo „retractor penis" del cane, presenta movimenti spontanei. Dire che le oscillazioni del tono siano dovute al dissanguamento (Rosenzweig) o siano l'espressione d'uno stato agonico (Mosso) del cuore,

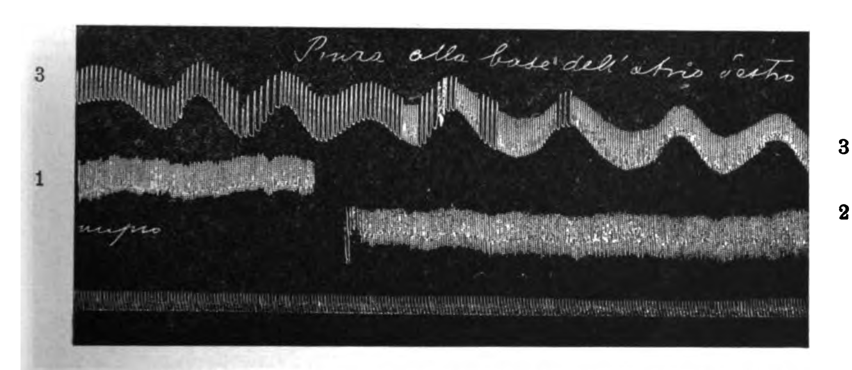


Fig. 2. Tracciato atriale. 1) Principio. 2) Leva più caricata. 3) Si fissa la base dell'atrio mediante una pinza, e si scarica quasi del tutto la leva: appariscono ampie oscillazioni del tono. 12 maggio 1904. Temperatura: 22°,5. Tempo: 1".

e cose somiglianti, è rivelare poca padronanza dei fondamenti della fisiologia generale.

8) Ammettendosi generalmente che ogni funzione motoria è determinata da consumo d'un' equivalente quantità di sostanze chimiche accumulate nel tessuto, se le oscillazioni del tono sono un fenomeno motorio svolgentesi in qualche tessuto contrattile, è necessario ammetere che il fenomeno sarà tanto più cospicuo e durerà a svolgersi per tanto maggior tempo, quanto maggiore sarà la riserva di materiali trofici adunati nel tessuto. Il freddo conserva, il caldo esaurisce le strutture contrattili; il freddo eccita, il caldo deprime e abolisce le oscillazioni del tono. Ciò posto, come si può ammettere che l'esaurimento sia la causa dell'apparire d'una funzione motoria?

Le oscillazioni del tono non sono da assomigliarsi ai fenomeni

di contrattura in muscoli affaticati; sebbene sia molto probabile, conforme alla mia „teoria del sarcoplasma", che questi fenomeni e le oscillazioni siano dovuti all'attività contrattile d'uno stesso materiale.

Dal vedere che un muscolo liscio morendo presenta il fenomeno del „rigor mortis", espresso da un forte accorciamento, non si può dedurre che anche le variazioni del tono che lo stesso muscolo presenta in vita, o durante il lungo periodo di sua sopravvivenza, siano un fenomeno agonico.

9) Nel maggior numero dei casi, la stimolazione elettrica del tronco del vago (destro) al collo, provoca nell'atrio (destro), insieme

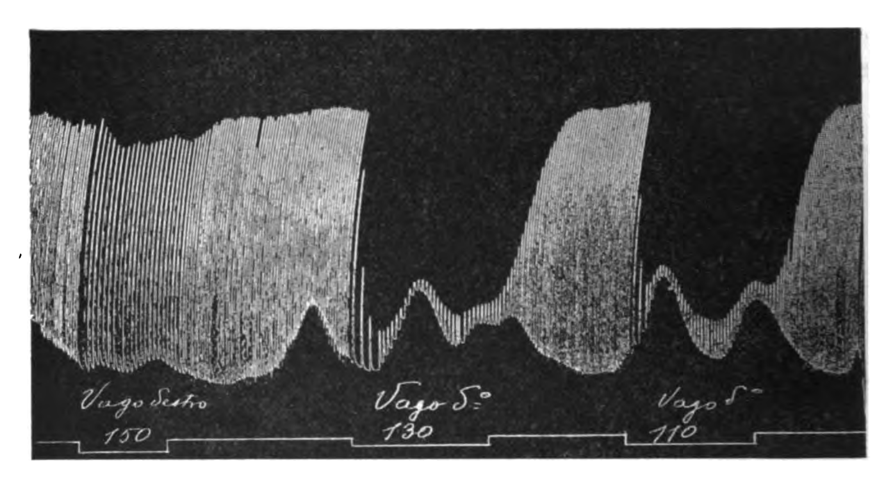


Fig. 3. Tracciato atriale. Leva minimamente caricata. Deboli oscillazioni del tono, naturalmente. Effetti diversi di stimolazione faradica del vago, fatta con corrente d'intensità crescente: 150 (distanza fra i rocchetti in mm): effetto cronotropo negativo e inotropo negativo a pena visibili; due deboli oscillazioni del tono; 130 e 110: effetti più accentuati, oscillazioni assai più forti. 5 maggio 1904. Temperatura: 20° C.

con i noti effetti inotropo e cronotropo negativi, anche un „effetto tonotropo positivo più o meno accentuato", come già ebbe ad osservare G. FANO [1]). Talora questo effetto manca; e se manca da principio, resultato negativo hanno generalmente tutte le susseguenti stimolazioni, per quante volte si voglia ripeterle. L'atrio da me sospeso è stato quasi sempre il destro, perchè esso mostra fenomeni tonici più cospicui. In esso la stimolazione del vago sinistro ha sempre minor effetto di quella del vago destro.

1) Ueber die Tonusschwankungen der Atrien des Herzens von Emys europaea. Beiträge zur Physiol, C. LUDWIG gewidmet, Leipzig 1887, p. 287.

Il mancare dell'effetto tonotropo positivo non può far meraviglia, quando si pensi che sovente si vede mancare anche l'effetto cronotropo negativo, e più raramente anche l'effetto inotropo negativo; e che qualche volta anche l'esofago del rospo, per es., non risponde con la consueta contrazione tonica alla stimolazione del midollo allungato o delle radici intracraniche del vago. In quei casi, è come se l'atrio fosse stato atropinizzato.

Riporto qui una serie di tracciati dimostranti l'azione più o meno efficace della stimolazione del vago sull'atrio destro.

La fig. 3 mostra gli effetti di stimolazione crescente del vago su un atrio, il cui tono non era molto accentuato.

La fig. 4 dimostra in modo sicurissimo l'effetto tonotropo positivo della stimolazione del vago; durante la stimolazione, del resto non eccessivamente forte, le contrazioni sistoliche dell'atrio rimasero sempre

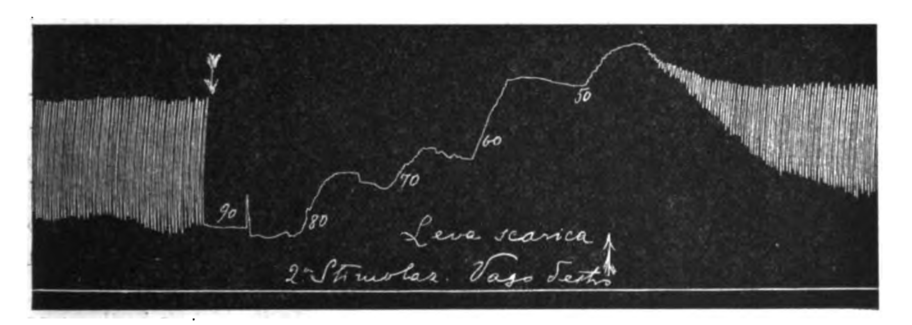


Fig. 4. Tracciato atriale. Atrio non fissato alla base. Leva del tutto scarica. L'atrio non presentava spontanee oscillazioni degne di nota. Fra le due frecce, stimolazione del vago destro con corrente d'intensità crescente: i numeri sulla curva indicano la distanza fra i rocchetti in mm. 29 aprile 1904. Temperatura: 18°—20° C. L'animale era stato tenuto in ghiacciaia per circa 12 ore.

inibite. Importante mi sembra l'aumentare della contrazione tonica coll'aumentare dell'intensità dello stimolo.

E pure lo stesso atrio, stimolando il vago con la stessa corrente, può presentare effetti diversi, quanto al tono, secondo che la leva scrivente è caricata o completamente scarica, come dimostra la fig. 5.

L'azione del vago sull'atrio è, dunque, identica a quella che la stimolazione dello stesso nervo esercita sull'esofago del rospo e della stessa tartaruga. Le fig. 6 e 7 dimostrano a punto ciò. La fig. 7 dimostra ancora che, dopo un certo tempo, la stimolazione del vago determina effetto tonotropo positivo solo nell'esofago, non più nell'atrio, che mostra solo effetto cronotropo negativo, mentre le singole contrazioni sistoliche appariscono più alte delle precedenti e seguenti.

10) Le cause della mancanza eventuale dell'effetto tonotropo positivo possono esser varie; fra esse sono da enumerarsi:



Fig. 5. Tracciati atriali. Atrio non fissato alla base. Nel tracciato superiore si vede l'effetto della stimolazione del vago, quando la leva era eccessivamente caricata; nell'inferiore, l'effetto quando la leva era del tutto scarica. La stimolazione fu nei due casi la stessa. 29 aprile 1904. Temperatura: 18°—20° C. Pila a bicromato doppia.

a) La diminuita o abolita eccitabilità del tessuto che compie le oscillazioni del tono; infatti gli atrii che non rispondono alle stimolazioni del vago sono generalmente quelli stessi che non presentano, o presentano fiacche oscillazioni del tono.

b) La temperatura troppo elevata alla quale sono stati esposti per molto tempo gli animali, prima dell'esperimento; infatti, come ho detto sopra, il raffreddare per alcuni giorni gli animali riduce il numero dei casi di assenza delle oscillazioni e di mancata risposta alle stimolazioni del vago.

c) La presenza di molte fibre simpatiche nel tratto distale del tronco del vago, fra il ganglio cervicale medio e il cuore. Più di una volta mi è occorso di osservare che stimolazioni fatte sul tratto prossimale del

vago, o con correnti deboli su qualunque tratto di esso, eran seguite da effetto tonotropo positivo, che mancava se si stimolava il tratto distale del vago o con correnti molto forti. Questi due fatti possono spiegarsi benissimo, solo ammettendo che dalla catena simpatica passino fibre nel tronco periferico del vago, e queste siano meno facilmente eccitabili, come infatti sono, di quelle del vago.

d) Qualche volta anche mi è occorso di veder mancare l'effetto tonotropo positivo, e di poterlo provocare solo dopo avere completamente scaricato la leva scri-

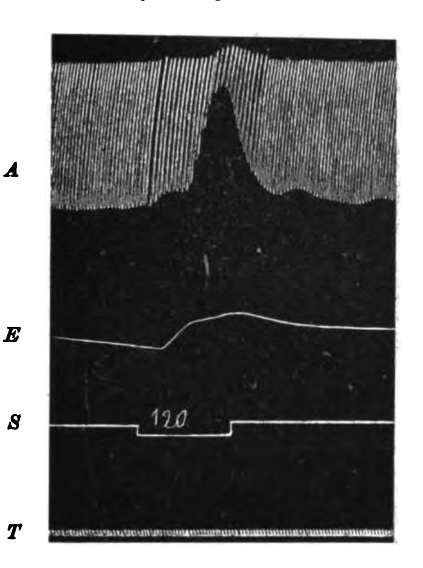
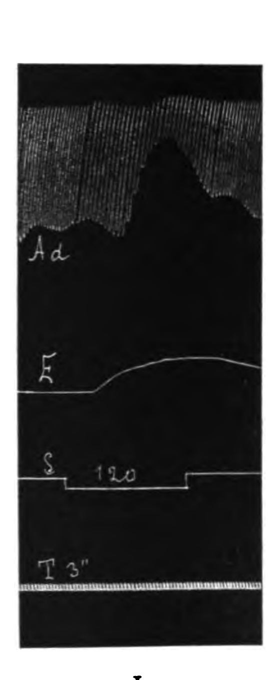
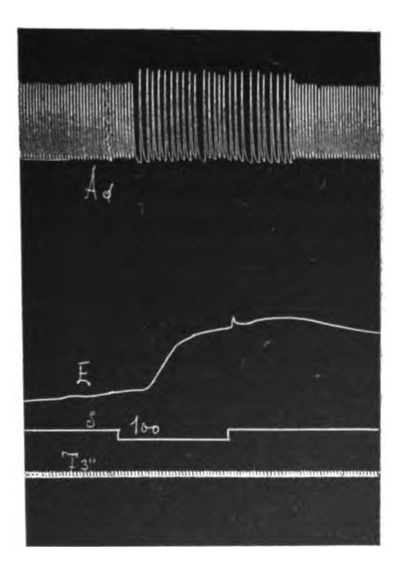


Fig. 6. Registrazione simultanea dei movimenti dell'atrio destro e dell'esofago di Emys eur. *A* atrio; *E* esofago; *S* stimolazione del vago destro (distanza fra i rocchetti: 120 mm). *T* tempo, 3″. 15 maggio 1904. Temperatura: 21°,5 C.





I. II.

Fig. 7. Lo stesso atrio della fig. 6. I. poco tempo dopo che fu registrato il tracciato della fig. 6. II. circa 8 ore dopo.

vente, il che non può dipendere se non dalla piccolezza dell'effetto meccanico che è capace di produrre la contrazione tonica.

A questo proposito è necessario che io noti, che la presenza del sangue nel sistema circolatorio produce lo stesso effetto d'una carica eccessiva sulla leva. Siccome durante la stimolazione del vago si arrestano le contrazioni sistoliche del cuore, le quali hanno maggior potere d'espellere il sangue dalle cavità di esso, il sangue dai vasi, ristretti per l'elasticità e la tonicità delle loro pareti, si precipita nelle cavità cardiache dilatandole, la forza della contrazione tonica essendo insufficiente a vincere la pressione della colonna liquida che gravita sulle pareti atriali. Finchè il sangue trovasi nel cuore e nei vasi, come quando l'atrio è eccessivamente caricato, l'effetto tonotropo positivo può eventualmente mancare.

Tutte le volte che la funzione motoria ritmica d'un segmento qualunque del cuore diviene periodica, durante gl'intervalli che separano i gruppi delle pulsazioni ritmiche si vede abbassarsi la linea di tonicità del muscolo, nell'arresto, ed elevarsi di nuovo all'inizio della prima sistole (spontanea o provocata) del nuovo gruppo. E ciò è vero anche per tessuti contrattili diversi dal cuore, per es. per l'esofago di rospo e di Aplysia. Ebbene, ciò si osserva principalmente quando il muscolo è eccessivamente caricato o quando il cuore è pieno di sangue, mentre non è eccitato il nervo del tono o più generalmente il tessuto o il materiale contrattile cui la funzione tonica è dovuta. Questo nervo è il vago, per il cuore di ‚Emys' e per l'esofago del rospo. Lo stesso effetto si osserva in un atrio di ‚Emys' pieno di sangue: ma se lo si vuota del sangue che contiene, ecco che durante la stimolazione del vago, l'arresto o la rarefazione delle sistoli è accompagnata spesso da una sì forte contrazione dell'atrio, che questo quasi sparisce, ridotto com' è a un piccolo grumo di tessuto raggrinzato.

Non si può ammettere che un nervo così differenziato come il vago abbia una funzione diametralmente opposta nell'‚Emys' e negli animali superiori. L'aumento del tono, io dico, negli animali superiori forse non apparisce (almeno nelle indagini fatte finora), o perchè non lo si è cercato negli atrii soli separatamente, o perchè il rigurgito del sangue nelle cavità cardiache impedisce la contrazione delle pareti di esse, o perchè il tessuto contrattile che genera il tono e sul quale si esercita l'azione del vago è troppo scarso, come infatti è, rispetto al tessuto miocardico propriamente detto.

Del resto la funzione del tono, che noi esageriamo con le nostre stimolazioni artificiali del vago, non è certamente della stessa intensità

come quella che esiste in natura. Essa non apparisce simultaneamente ad arresto delle contrazioni sistoliche, in natura; essa non sembra destinata a estrinsecarsi da sola, come schietta funzione motoria; essa è una „funzione di sostegno"; come tale io la interpretai fin dai miei primi studii su questo argomento e tale mi si rivela sempre, anche oggi. Le oscillazioni del tono, probabilmente, coadiuvano le lente contrazioni sistoliche del cuore dell',Emys' a effettuare l'espulsione del sangue dalle cavità cardiache, specialmente durante il letargo di quegli animali, nella stagione fredda, quando i loro corpi sono immobili. In quelle condizioni il freddo eccita la funzione del tono, mentre deprime e rarefà le contrazioni sistoliche.

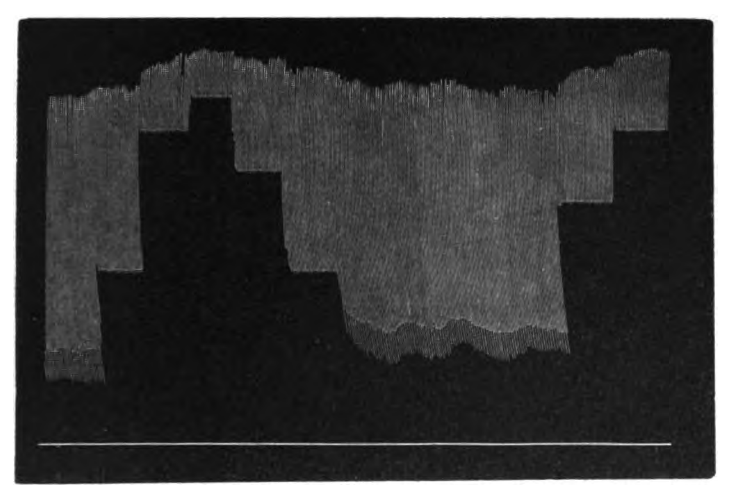


Fig. 8. Atrio destro di Emys europaea, che non presentava oscillazioni spontanee del tono. Anche la stimolazione del vago aveva poca azione su esso. Vi si vede l'effetto del sostenimento artificiale del preparato contrattile. La leva era caricata mediocremente. 26 aprile 1904. Temperatura: 17°,5 C.

11) E che io non m'inganni, interpretando le oscillazioni del tono come funzione di sostegno, è dimostrato da alcuni miei recenti esperimenti, nei quali sostenendo, come faceva v. Frey, artificialmente gli atrii che non presentano spontanee oscillazioni del tono, sono riescito a provocare altezze delle singole contrazioni sistoliche quali l'atrio raggiunge solo sulle cime delle più accentuate oscillazioni spontanee (vedi fig. 8).

12) La stimolazione del ganglio simpatico cervicale inferiore, o di tutta quanta la porzione di catena gangliare situata trasversalmente ai nervi del plesso brachiale, produce costantemente, invariabilmente abolizione delle oscillazioni del tono, se esistevano, e

depressione generale di questo, mentre le oscillazioni sistoliche divengono sempre più alte e frequenti. Cioè „la stimolazione del simpatico ha un effetto tonotropo negativo“, che accompagna i noti effetti cronotropo e inotropo positivi.

La fig. 9, oltre quelle già da me precedentemente in altri lavori [1]) pubblicate, dimostra questo fatto, in modo da non lasciare alcun dubbio nella mente d'ogni lettore spassionato. Del resto effetti analoghi della stimolazione del simpatico si veggono anche nei tracciati della Tav. 7.

13) Intesa nel modo che ho detto l'azione dei due nervi cardiaci, si comprende anche facilmente che non è possibile osservare l'effetto

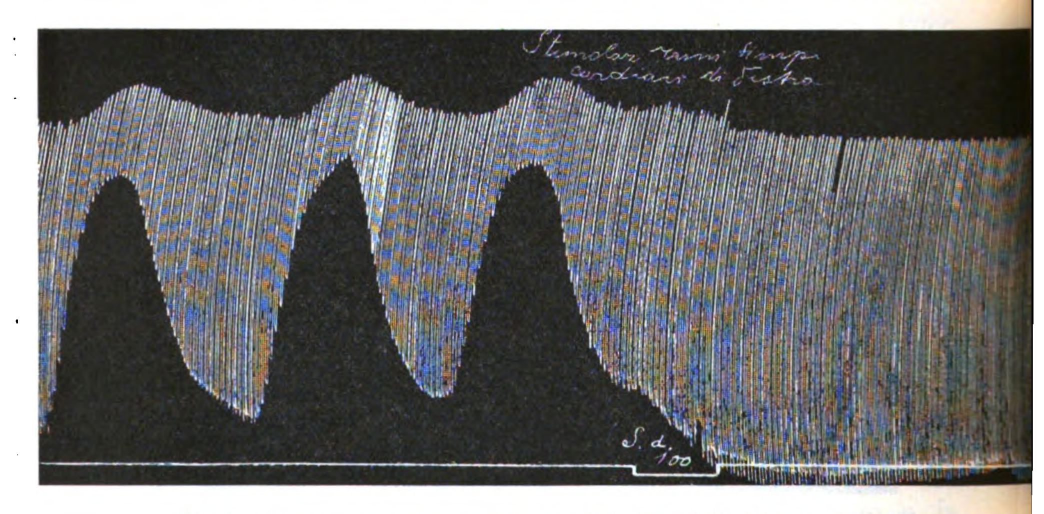


Fig. 9. Emys europaea curarizzata. Tracciato dell' atrio destro. A sinistra si veggono tre grandi contrazioni toniche. A destra, l'effetto della stimolazione del simpatico di destra (distanza fra i rocchetti: 100 mm), e cioè scomparsa delle oscillazioni e depressione generale del tono. 25 aprile 1904. Temperatura: 18° C.

tonotropo negativo della stimolazione del simpatico in atrii già molto depressi nel tono, e che già presentavano contrazioni sistoliche massimali; onde è necessario rivolgersi ad atrii ben tonici, se quell'effetto si vuole ottenere.

E viceversa l'effetto tonotropo positivo della stimolazione del vago sarà piccolissimo in atrii che per sè stessi presentino già una funzione tonica esagerata (non è il caso di ricordare la mancanza di quel-

1) Fil. Bottazzi, Action du vague et du sympathique sur les oreillettes du cœur de „l'Emys europaea“. Arch. ital. de Biol., T. 34, Fasc. 1, 1900, p. 17.

l'effetto negli atrii incapaci di rispondere alle stimolazzioni del vago), e sarà massimo invece in quegli atrii che presentano oscillazioni del tono di media intensità, e nei quali la stimolazione del vago è seguita da tutti gli effetti finora descritti.

E siccome nella stagione, nella quale ordinariamente sogliamo fare simili esperimenti, cioè in primavera e in estate, quando le tartarughe sono sveglie, la muscolatura cardiaca trovasi già in condizioni che somigliano a quelle seguenti a una prolungata stimolazione del simpatico, si comprende che meno cospicuo è l'effetto tonotropo negativo, artificialmente provocato, eccetto negli animali tenuti per diversi giorni in ghiacciaia.

14) Quanto ai rapporti che passano fra oscillazioni del tono e contrazioni sistoliche, lasciando da parte per ora le ricerche sui fenomeni elettrici osservati dal Fano[1]), riguardo ai fenomeni contrattorii dirò che talora sembra esistere antagonismo fra le prime e le seconde, nel senso che dove si veggono accentuate le une sono ridotte le altre, e viceversa; che ai casi di esclusiva presenza di contrazioni sistoliche fanno riscontro quelli di esclusiva presenza di oscillazioni del tono; eccetto i pochi casi, nei quali verificandosi, per così dire, un equilibrio fra le due funzioni, le si veggono entrambe egualmente sviluppate.

E come la stimolazione del vago può determinare la comparsa di una o più oscillazioni del tono successive in un atrio che presentava sole contrazioni sistoliche, qualunque sia la cagione della mancanza delle prime (per es. nel primo periodo seguente all'azione dell'atropina), così la stimolazione del simpatico deprime un poco il tono, senza abolire le oscillazioni, in un atrio che presenta sole oscillazioni del tono (questi ultimi casi sono piuttosto rari, vedi Tav. 7). Discuterò in altra occasione in che possa consistere tale antagonismo. Certo è però che da questo antagonismo va distinto l'altro, solo apparente, e che consiste nel fatto che le contrazioni sistoliche elevantisi sulle cime delle oscillazione sembrano quasi sempre meno alte di quelle che si trovano nelle valli fra due elevazioni successive del tono. In realtà, se si prende come asse delle ascisse la linea passante per le porzioni più basse degli avvallamenti, le contrazioni delle cime sono le più alte, e soltanto appariscono più basse, perchè non si tien conto del tratto spettante all'accorciamento imputabile alla simultanea contrazione tonica. Infatti, il nome di „oscillazioni"

1) G. Fano, Su alcune variazioni elettriche del cuore che accompagnano la inibizione pneumogastrica. Arch. di Fisiol., Vol. 1, 1904, Fasc. 3, p. 249.

o di „ondulazioni“ rigorosamente è improprio. Non si tratta di oscillazioni pendolari, bensì di contrazioni lente, aventi le due fasi d'incremento e di decremento spesso eguali; per lo più il tratto discendente della curva però è più lento, più obliquo sull'ascissa; raramente le dette contrazioni assumono (fig. 1, I) l'aspetto di oscillazioni pendolari, e anche in questi casi questo aspetto è transitorio.

Se così è, le contrazioni sistoliche che si trovano sulle cime delle contrazioni toniche sono più alte delle altre, ed appariscono più basse solo perchè, essendo l'atrio già tonicamente raccorciato, il margine che resta per un ulteriore accorciamento è già molto ridotto. Le contrazioni che trovansi sulle cime delle „oscillazioni del tono“ sono da paragonarsi a quelle, anche esse più alte, che l'atrio compie quando è artificialmente sostenuto.

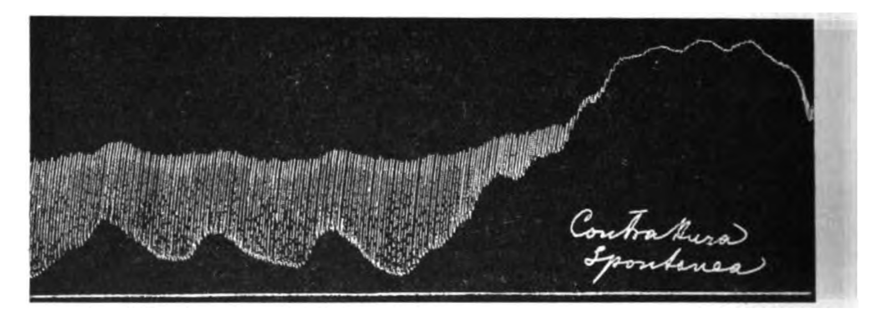


Fig. 10. Atrio destro di Emys europaea, non fissato mediante pinza alla base. Contrattura „spontanea“. 1 maggio 1904. Temperatura: 18°,5 C.

Talora l'accorciamento tonico dell'atrio è così forte, che direbbesi spasmodico; allora le contrazioni sistoliche appariscono sull'altipiano tonico come dentellature appena visibili; in alcuni casi, rari, spariscono affatto.

Riporterò qualche tracciato che dimostra quanto dico. Nella fig. 10, p. es., si vede che, a un certo momento, l'atrio spontaneamente, cioè senza cause esteriori apprezzabili, entra in estrema contrattura, raccortandosi massimamente. Se si osserva attentamente il tracciato si vede che questa specie di „tetano del tono“ viene effettuato per soprapposizione di contrazioni toniche elementari divenute più frequenti delle precedenti. Si noti che, in questo esperimento, l'atrio non era fissato mediante pinza alla base.

Fissato era invece quello che scrisse i tracciati della fig. 11, dove si vede che alla fissazione, alla strettura della base nella pinza segue

un effetto analogo a quello descritto nella fig. 10, cioè una contrattura assai cospicua.

Si può, ciò non ostante, dire che la contrattura sia stata effetto della stimolazione prodotta dalla pinza, dal momento che lo stesso effetto, anzi uno più cospicuo, ebbe luogo nell'esperimento senza fissazione della base dell'atrio?

15) È noto che uno dei caratteri della contrazione cardiaca è la completezza tanto della sistole quanto della diastole. Ben a ragione Engelmann [1]) osserva che il fenomeno delle oscillazioni del tono contraddice a quella legge, nelle tartarughe; perchè si comprende che, per es., nel tratto ascendente dell'oscillazione, la diastole necessariamente dev'essere sempre più incompleta, e di conseguenza in-

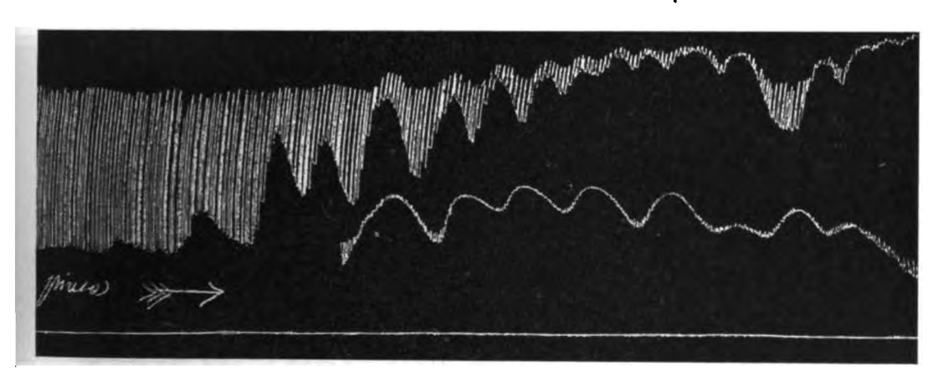


Fig 11. Atrio destro di **Emys europaea.** A sinistra, contrazioni sistoliche senza oscillazioni del tono. Fissata la base dell'atrio con una pinza, appariscono le „oscillazioni del tono", le quali sovrapponendosi portano l'atrio allo stato di contrattura. Il tracciato inferiore è una continuazione del superiore.

completo dev'essere il riempimento diastolico del cuore. Ma, ammesso che negli atrii di un cuore in condizioni naturali si compiano „oscillazioni del tono" così cospicue come quelle che si vedono in un atrio messo a nudo e sospeso, il riempimento del cuore avverrà nella „diastole" di ciascuna contrazione tonica, come nella diastole di ciascuna contrazione rapida. Vuol dire che l'organismo dell'animale riceverà quantità di sangue variabili periodicamente. È come se le pulsazioni atriali fossero in parte rallentate fino a raggiungere la frequenza delle oscillazioni del tono. Se le oscillazioni del tono sono,

1) Th. W. Engelmann, Myogene Theorie und Innervation des Herzens. Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts in akademischen Vorlesungen. Berlin und Wien, Urban und Schwarzenberg, 1903, p. 238, Note.

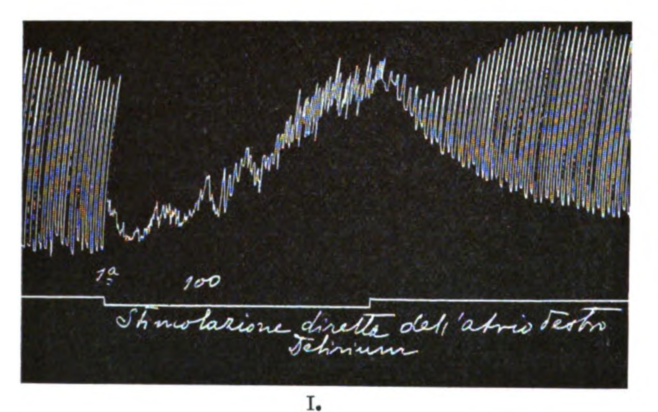
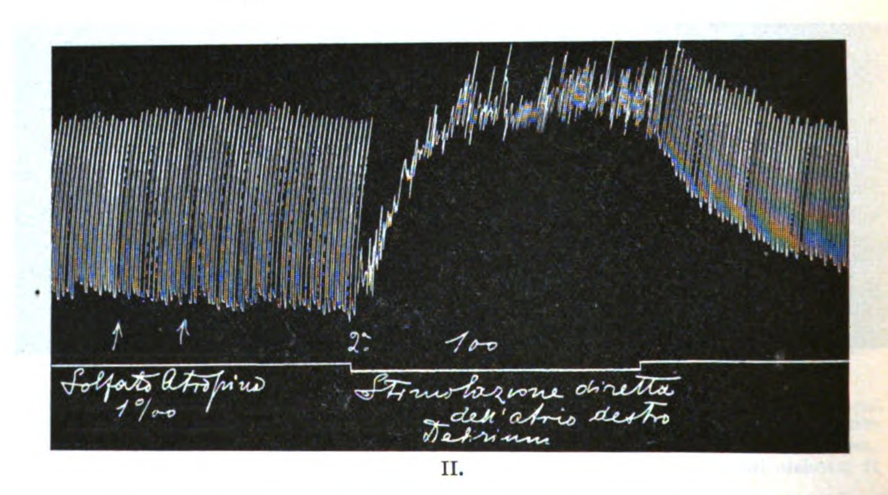
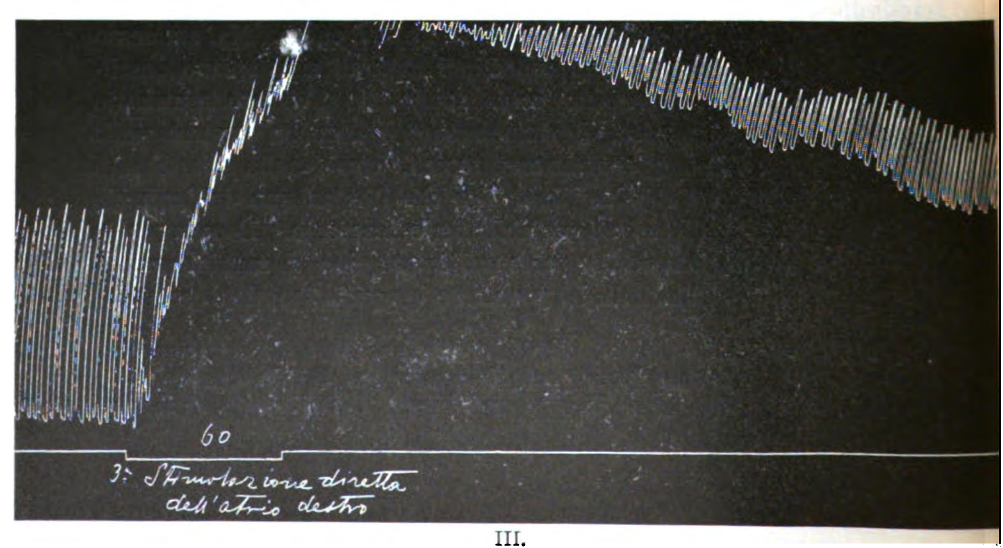


Fig. 12. Tracciati atriali. Atrio non fissato alla base. I, II e III. Contratture provocate da stimolazione diretta (elettrodi di platino) faradica dell'atrio; in I prima, in II e III dopo averlo atropinizzato. L'animale era stato tenuto in ghiacciaia per un giorno. 23 aprile 1904. Temperatura: 19°,5 C.

I.



II.



III.

come io sospetto, meno accentuate in condizioni naturali, e solo alquanto cospicue durante l'ibernazione delle tartarughe, non so quale svantaggio esse rappresentino per la vita ridotta di quegli animali.

16) Un altro fatto da me osservato in queste mie nuove ricerche è la contrattura che provoca nell'atrio la stimolazione diretta (con corrente faradica) del tessuto atriale (vedi tracciati I, II e III della fig. 12).

Durante la stimolazione, le contrazioni sistoliche regolari cessano, l'atrio tremola, come nel fenomeno descritto col nome di „delirium cordis“, e man mano si accorcia, compiendo una contrattura tonica, spesso fortissima, che talora dura molto tempo dopo che la stimolazione è cessata. Come si vede, l'altezza della contrattura è proporzionale all'intensità dello stimolo.

Questo è un fenomeno analogo a tutti gli altri fenomeni tonici, comunque provocati; è un effetto tonotropo positivo, analogo a quello che la stimolazione faradica diretta provoca nell'esofago del rospo [1]). Ma ciò che più importa di notare è che la contrattura da stimolazione diretta non apparisce in quegli atrii che non rispondono con un effetto tonotropo positivo alla stimolazione del vago, bensì in quelli che rispondono a questa stimolazione. Il che fa credere all'esistenza e alla eccitabilità di uno stesso tessuto che risponde con contrazione tonica sia alla stimolazione indiretta (del vago) sia alla stimolazione diretta (del tessuto); e che quando esso si trova in stato d'ineccitabilità, non risponde a nessuno degli stimoli, nè a quello del vago, nè a quello elettrico diretto, e nemmeno al freddo; solo un poco, fiaccamente, risponde, in simili condizioni, alla veratrina.

17) Ho detto sopra che, oltre alla temperatura, la tensione è un fattore importantissimo d'ogni fenomeno di tono muscolare. La tensione può agire permanentemente; e di ciò ho parlato dianzi. La tensione può agire anche in forma di „stimoli tensivi“; per es. caricando fortemente e poi subito scaricando la leva scrivente, o battendo con un bastoncino sulla leva in guisa da fare brevi e rapidi strappi [2]) sul filo cui è sospeso l'atrio, si esercitano „stimoli tensivi“ sul pre-

---

1) Fil. Bottazzi, The action of the vagus and the sympathetic on the oesophagus of the toad. Journ. of Physiol., Vol. 25, 1899, p. 157.

2) Ved. ricerche ed effetti analoghi, per altre strutture contrattili, in W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurmes. Pflügers Arch., Bd. 79, 1900, p. 379. — Idem, Fortgesetzte Studien am Aplysienherzen etc. Pflügers Arch., Bd. 103, 1904, p. 429. — E. Th. v. Brücke, Zur Physiologie der Kropfmuskulatur von Aplysia depilans. Pflügers Arch., Bd. 108, 1905, p. 192.

parato muscolare. Ho trovato che a tali stimoli risponde l'atrio dell'Emys con una vigorosa contrazione tonica (ved. fig. 13), purchè il tessuto deputato alla funzione del tono sia eccitabile, risponda cioè

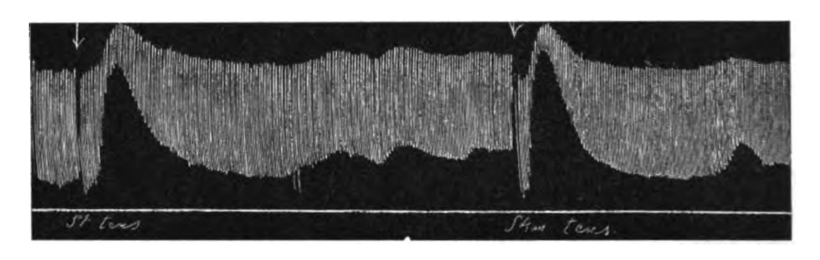


Fig. 13. Tracciato atriale. Effetto delle stimolazioni tensive rapide (trazioni sulla eva), in corrispondenza delle frecce. 1 maggio 1904. Temperatura: 18°,5 C.

alle stimolazioni del vago, se pure non compia contrazioni toniche spontanee. Come si vede, anche da questa ricerca, l'analogia fra il detto tessuto e quello dei muscoli lisci è perfetta.

II. Ricerche sul Sinus venosus e sulle grandi vene in esso sboccanti.

Ho voluto fare sul „seno venoso" di Emys ricerche analoghe a quelle fatte sull'atrio del cuore.

Per „Sinus venosus" deve intendersi, conforme alla descrizione che ne fa BOJANUS[1]), il luogo di confluenza delle „Venae cavae superiores" e delle „Venae hepaticae". Queste ultime sorgono dalla sostanza del fegato e dopo un breve decorso confluiscono con le prime nel seno venoso.

Per preparare e sospendere il seno, cominciavo dal sospendere il ventricolo e i due atrii; indi passavo un filo di seta intorno al segmento cardiaco, che costituisce il transito dal seno venoso agli atrii, e lo stringevo fortemente. Asportata tutta la massa cardiaca soprastante al laccio, ciò che rimaneva sotto erano propriamente le estremità cardiache delle vene dianzi dette, le quali formano come un tripode, con base inferiore. Queste estremità dei vasi sono sufficientemente fissate al fegato e agli organi circostanti, in guisa che non è necessaria altra fissazione artificiale. Il moncone venoso, sospeso alla leva minimamente caricata, comincia, in generale subito, a registrare movimenti di due ordini, e cioè (fig. 14):

1) L. H. BOJANUS, Anatome Testudinis europaeae, Vilnae 1819—1821. Facsim. Edit., Berlin 1902, tab. 24, fig. 120; tab. 25, fig. 128.

a) contrazioni sistoliche di frequenza eguale a quelle degli atrii;

b) contrazioni toniche assai più lente, aventi un aspetto identico alle „oscillazioni del tono" degli atrii.

Spesso ho registrato simultaneamente i moti del seno venoso insieme colle vene cardiache e dell'atrio destro o sinistro completamante isolato dal cuore.

Quando nel tracciato è scritto: „seno venoso", significa che il taglio era stato fatto alla giunzione del seno con l'atrio; quando è scritto: „vene cardiache", vuol dire che il taglio era stato fatto anche più giù, in guisa che il moncone, di cui si registravano i movimenti, era fatto propriamente dalle vene sboccanti nel seno.

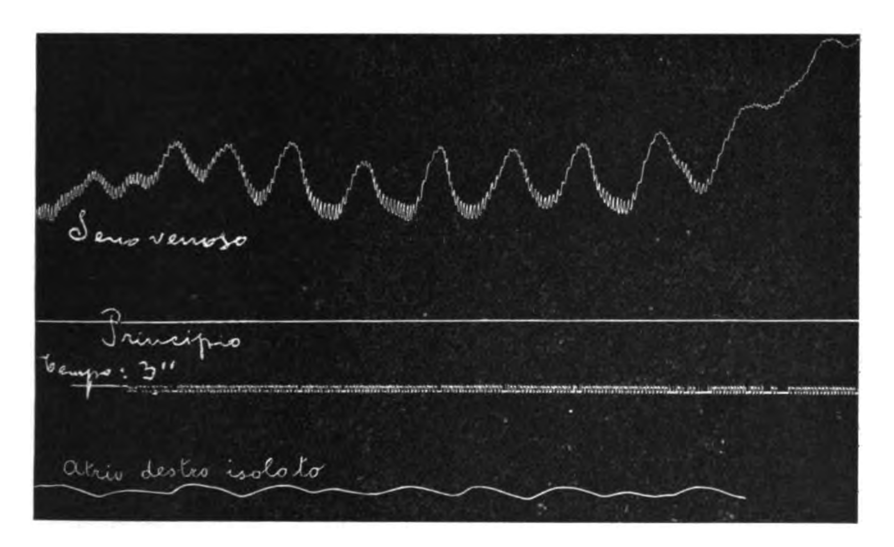


Fig. 14. Il tracciato superiore è quello del Sinus venosus (insieme colle vene cardiache); l'inferiore è scritto dall'atrio destro dello stesso cuore, completamente isolato, fissato alla base in una morsetta e sospeso a una leva nel modo consueto. L'atrio non presentò mai contrazioni sistoliche, bensì sole „oscillazioni del tono". 30 maggio 1904. Temperatura: 24°,5 C. L'animale era stato per diversi giorni in ghiacciaia.

Ho studiato l'andamento generale della duplice funzione motoria, l'influenza che vi esercita l'atropina, gli effetti della stimolazione del vago e del simpatico, e della stimolazione diretta delle pareti venose.

Ecco i risultati ottenuti, riassunti in breve:

1) Come l'atrio destro, anche il moncone venoso non sempre presenta subito le contrazioni toniche. Talora presenta da principio le sole contrazioni sistoliche, e poi più tardi anche le altre. Qualche volta si presentano minime contrazioni toniche, che non aumentano col tempo, anzi cessano poi del tutto.

2) Come l'atrio destro, anche il moncone venoso spesso continua per giorni interi a compiere sole contrazioni toniche, le contrazioni sistoliche essendo già ridotte moltissimo o quasi del tutto scomparse. In ambo i casi, dunque, l'ultima a scomparire delle due è la funzione contrattoria lenta. Essa perdura anche dopo che i nervi cardiaci sono divenuti affatto ineccitabili.

Fig. 15. Tracciati di Sinus venosus di Emys. Da principio il seno non presentava nè „oscillazioni del tono" nè „curve di terzo ordine". Diciotto ore dopo la preparazione del seno, furono registrati i due tracciati di questa figura, nell'inferiore dei quali (2) si veggono ampie „curve di terzo ordine". Si veggono anche piccole sistoli. Il cuore era stato atropinizzato. 20 maggio 1904. Temperatura: 21°,5 C. Tempo: 3".

3) Nei tracciati del moncone venoso si osserva (fig. 15) spesso un fenomeno raro a osservarsi in quelli di atrio; cioè, in essi appariscono curve, ancora più ampie, di terzo ordine, ciascuna delle quali comprende circa 6—8 curve di secondo ordine o contrazioni toniche (o „oscillazioni del tono"), e un numero maggiore di curve di primo ordine, o contrazioni sistoliche del seno. Queste ultime sovente sono visibili soltanto sulle porzioni più basse della curva di terzo o di secondo ordine; e la ragione è che nelle parti più alte il limite di contrattilità del tessuto è sorpassato, e le

minuscole sistoli del seno non hanno modo di mostrarsi. Le curve di terzo ordine ora descritte sembrano essere l'effetto d'una tendenza periodica a sovrapporsi delle curve di secondo ordine.

4) Ormai è da tutti ammesso che in questo moncone venoso si generano gli eccitamenti automatici che iniziano le singole rivoluzioni cardiache, e che da questo centro si propagano successivamente ai

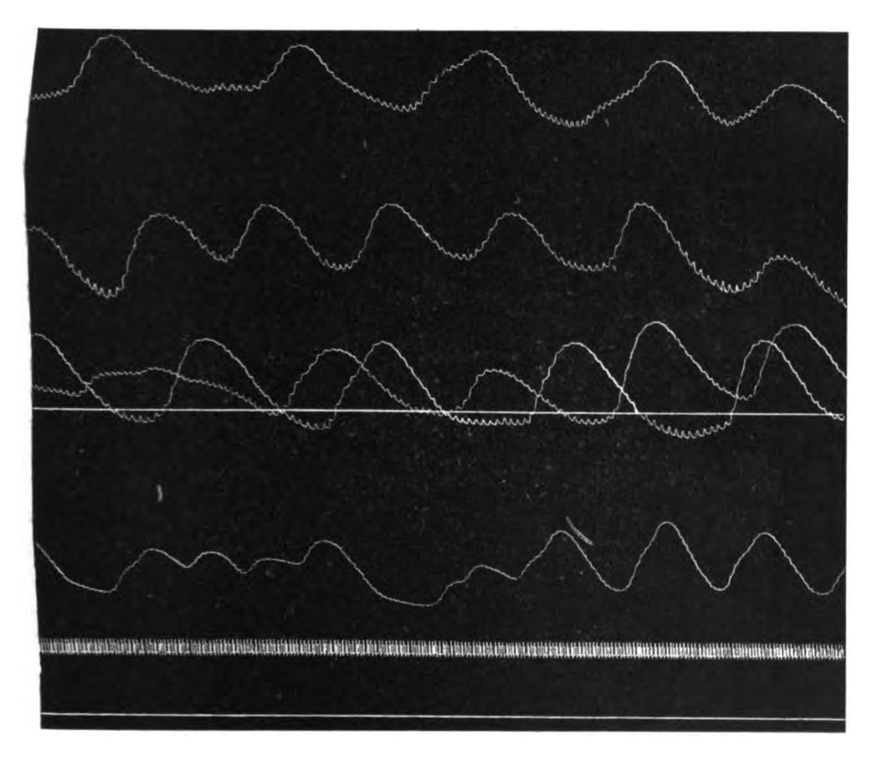
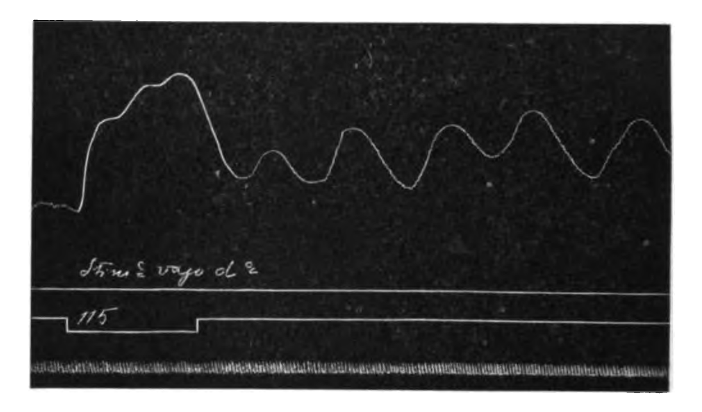


Fig. 16. Tracciati di Sinus venosus, registrati due giorni e mezzo dopo che era stato ucciso l'animale. Temperatura: 21°—22° C. Tempo: 3".

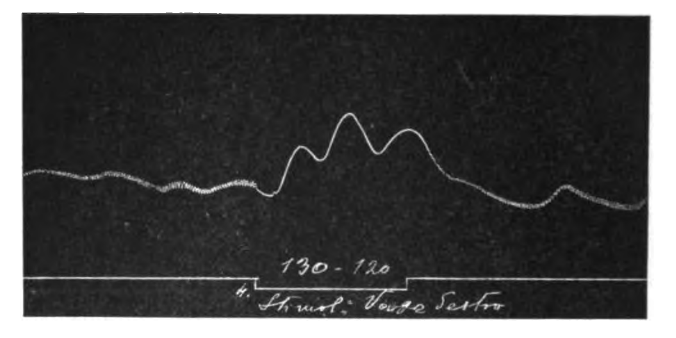
vari segmenti del cuore. Le contrazioni sistoliche di questo moncone venoso, infatti, hanno lo stesso ritmo, la stessa frequenza di quelle degli atrii e del ventricolo, quando tutto il cuore pulsa normalmente.

Si potrebbe ora supporre che, analogamente, esista in questo moncone venoso il centro automatico delle „oscillazioni del tono", e che da esso gli eccitamenti si propaghino agli atrii. Il fatto che un atrio stretto alla base mediante una pinzetta, ma sempre connesso col seno, presenta ancora oscillazioni del tono non basta ad escludere

quella supposizione, perchè la strettura non è una separazione assoluta dell'atrio dal seno venoso, sapendosi che basta una listerella esilissima di parete cardiaca perchè gli eccitamenti possano essere propagati. Se per la strettura passano gli eccitamenti delle contrazioni sistoliche, come dimostra il sincronismo delle sistoli del seno e di quelle dell'atrio, possono ben passare anche quelli delle con-



I.



II.

Fig. 17. Tracciati di vene cardiache (sboccanti nel Sinus venosus) di Emys. Effetti della stimolazione del vago. 9 maggio 1904. Temperatura 21° C. Tempo: 3".

trazioni toniche. Ma in altri esperimenti ho dimostrato che un atrio completamente separato dal seno venoso presenta evidenti „oscillazioni del tono", accompagnate o no da contrazioni sistoliche; ossia, che le „oscillazioni del tono" dell'atrio sono indipendenti da quelle del seno venoso, sebbene abbiano su per giù la stessa frequenza. Il caso più frequente è però che l'atrio isolato presenti sole „oscil-

lazioni del tono", come si vede nei varii tracciati che riporto, il che vuol dire che la funzione sistolica dell'atrio dipende da quella del seno più strettamente che non ne dipendano le „oscillazioni del tono".

La funzione contrattile del seno venoso (tanto le contrazioni sistoliche, quanto le „oscillazioni del tono") è assai duratura; i tracciati della fig. 16 furono registrati 2 giorni e mezzo dopo che era stato ucciso l'animale.

5) La stimolazione del vago al collo:

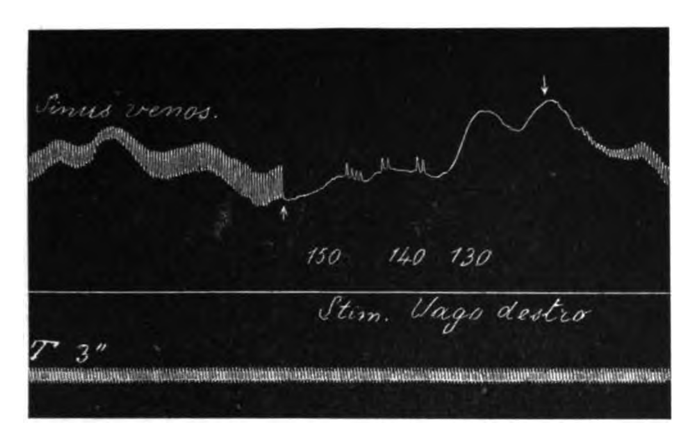


Fig. 18. Tracciato di **Sinus venosus** di **Emys**. Effetto della stimolazione del vago con corrente d'intensità crescente. 9 maggio 1904. Temperatura: 21 ° C. Tempo: 3".

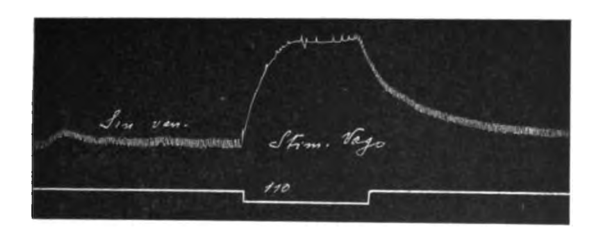


Fig. 19. Tracciato di **Sinus venosus** di **Emys**. Contrattura provocata da stimolazione del vago. 11 maggio 1904. Temperatura: 21°,5 C.

a) rarefà o arresta le contrazioni sistoliche del seno venoso;

b) provoca la comparsa di „oscillazioni del tono" se non esistevano già;

c) eleva fortemente il tono, cioè provoca nei vasi venosi una contrattura spasmodica durevole (fig. 17).

Stimolando il vago con correnti d'intensità crescente si ha un effetto contrattorio sempre maggiore (fig. 18). Talora si osserva (fig. 19) una vera contrattura, senza oscillazioni del tono.

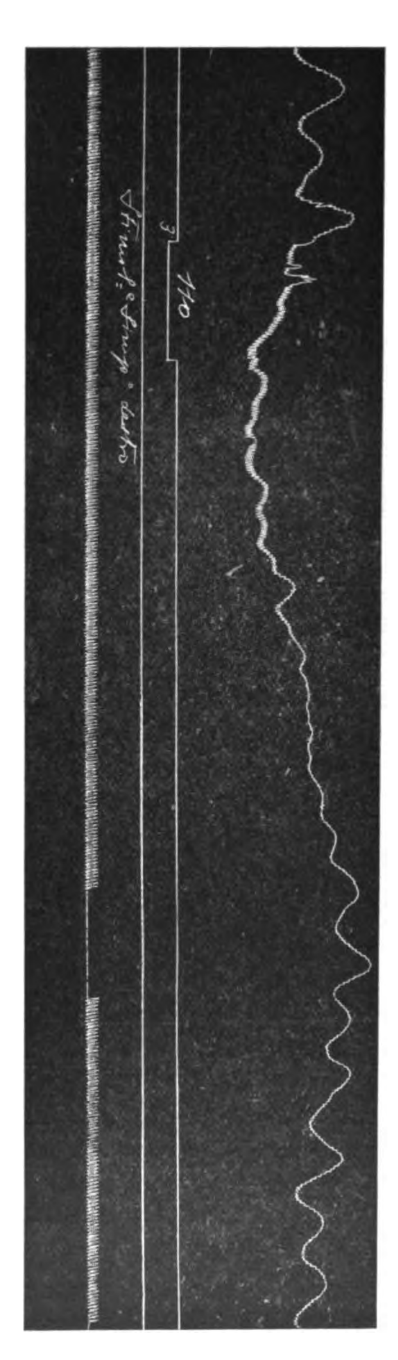


Fig. 20. Vene cardiache sboccanti nel seno venoso di Emys europaea. Effetto della stimolazione del simpatico destro (distanza fra i rocchetti: 110 mm): depressione generale del tono e sviluppo delle singole contrazioni sistoliche. 29 maggio 1904. Temperatura: 24° C. Tempo: 3″.

La stimolazione del ganglio cervicale inferiore della catena del simpatico, nel tratto donde partono i rami cardiaci, per contro:

a) abassa il tono generale del moncone venoso, cioè provoca in esso notevole espansione;

b) abolisce o riduce di molto le „oscillazioni del tono“ già esistenti;

c) sviluppa le contrazioni sistoliche (fig. 20).

6) L'atropina, fatta agire direttamente sul moncone venoso pulsante, presto abolisce le oscillazioni del tono, e per molto tempo. Ma lavando ripetutamente il preparato con siero di sangue di tartaruga diluito con soluzione fisiologica di cloruro sodico si raggiunge lo scopo di eliminare l'effetto dell'azione dell'atropina. Sul moncone venoso atropinizzato l'eccitamento del vago non produce più i noti effetti cronotropo negativo o tonotropo positivo.

7) La stimolazione diretta delle pareti venose con correnti faradiche di mediocre intensità, in alcuni casi, agisce come la stimolazione del simpatico; cioè deprime il tono, e ne abolisce per un certo tempo le „oscillazioni“ (fig. 21).

Questo non può essere considerato però come un effetto esclusivo; è probabile che in altri casi la stimolazione diretta provochi, come nell' atrio, contrattura durevole.

8) Il fatto da me osservato, di contrazioni toniche ritmiche in vasi venosi, dei quali ogni comunicazione nervosa con l'asse cerebro-spinale era rotta, è d'interesse generale grandissimo.

Siccome gli stessi vasi presentano le ordinarie rapide contrazioni sistoliche, sincrone con quelle degli atrii, domando ai „neurogenisti" se siano propensi ad ammettere nelle pareti di questi vasi due centri gangliari distinti, per le due funzioni motorie?

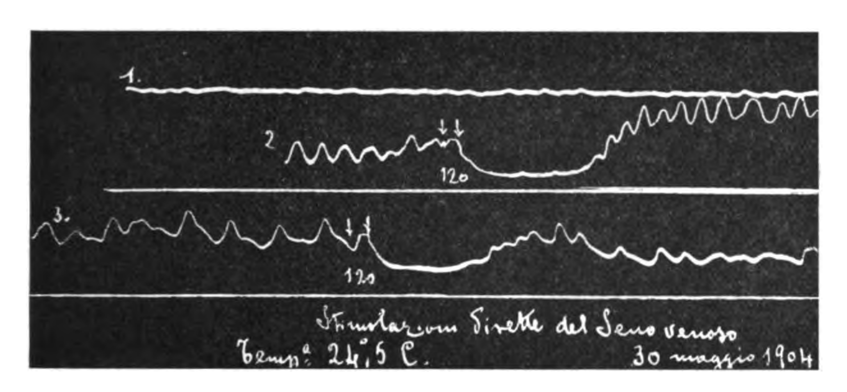


Fig. 21. Vene cardiache sboccanti nel seno venoso di Emys europaea tenuta per molti giorni in ghiacciaia. 1) Tracciato registrato a pena cominciarono ad apparire rudimentali „oscillazioni del tono". 2) Nell' intervallo fra le due freccie, si stimolano direttamente le pareti vasali, usando come elettrodi due laminette flessibili e sottili di rame argentato adagiate sulle due estremità del moncone pulsante; effetto: depressione del tono. 3) Idem. Si noti come il tono si eleva dopo l' abbassamento. Questi tracciati furono registrati su un cilindro rotante con estrema lentezza (tanto che non si distinguono le singole contrazioni sistoliche). 30 maggio 1904. Temperatura: 24°,5 C.

Reti nervose, con cellule dette nervose, esistono, secondo Bethe[1]) ed altri, nelle pareti dei vasi arteriosi; e pure, almeno nei cani, le „curve di secondo ordine" sono d'origine centrale, almeno in condizioni normali.

Nessuno aveva finora osservato contrazioni lente, ritmiche e regolarissime, in vasi sanguigni, venosi o arteriosi, sicuramente affatto separati da centri nervosi. Quelle da me registrate per giorni consecutivi, nelle grandi vene confluenti al seno venoso del cuore di Emys, sono altrettanto d'origine periferica che le contrazioni sistoliche rapide che le stesse vene eseguiscono.

1) A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903.

III. Azione dell' anidride carbonica e dell' adrenalina sull' atrio e sul seno venoso dell' Emys europaea.

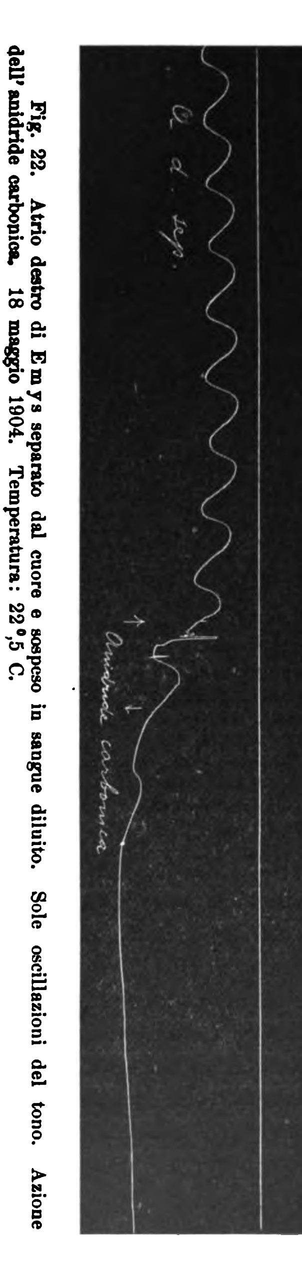


Fig. 22. Atrio destro di Emys separato dal cuore e sospeso in sangue diluito. Sole oscillazioni del tono. Azione dell'anidride carbonica. 18 maggio 1904. Temperatura: 22°,5 C.

Una speciale menzione meritano gli effetti che producono l'anidride carbonica e l'adrenalina sull'atrio e sul seno venoso dell'Emys europaea.

1) Per far agire l'anidride carbonica sull'atrio, distaccavo questo completamente dal cuore, lo fissavo inferiormente a una morsetta che si elevava dal fondo d'un piccolo bicchiere, e riempivo questo di sangue di tartaruga defibrinato e diluito con soluzione 0,8 % di cloruro sodico fatta con acqua corrente e però contenente sali solubili di calcio. Nel liquido facevo poi gorgogliare, mentre l'atrio sospeso registrava i suoi movimenti, l'anidride carbonica, lavata ripetutamente, e l'ossigeno o l'aria.

L'effetto prodotto dall'anidride carbonica sopra un atrio separato dal cuore (*A. d. sep.* fig. 22), si vede chiaramente, nel tracciato della figura 22. L'atrio eseguiva sole contrazioni toniche. Nell'intervallo fra le due freccie, si fa gorgogliare per il liquido pochissima anidride carbonica. Subito si attenuano e poi scompaiono le contrazioni, prima regolarissime, e il tono generale dell'atrio si deprime.

Era difficile però far agire l'anidride carbonica sul seno venoso, seguendo lo stesso metodo, perchè le vene cardiache rimanevano fissate „in situ" al fegato, e non era quindi possibile tenerle immerse in un liquido, a traverso il quale far gorgogliare il gas.

Inoltre, io volevo registrare simultaneamente il tracciato del seno e dell'atrio separato, e indagare l'azione

dell'anidride carbonica su entrambi nello stesso tempo. Questo scopo lo raggiunsi facilmente, adagiando il bicchierino, in cui era sospeso l'atrio, in immediata vicinanza del seno venoso, e registrando i due movimenti con due leve scriventi abbinate e situate in modo che le due punte fossero su una medesima ordinata del cilindro. In tal modo ottenni tracciati come quelli delle fig. 23 e 24; dove si vede però, non ostante la mirabile regolarità delle curve, che non esiste corrispondenza fra le contrazioni toniche del seno venoso e quelle dell'atrio dello stesso cuore, le prime essendo sempre più frequenti delle seconde. Ivi si vede ancora che il seno venoso fa contrazioni sistoliche, oltre che contrazioni toniche, l'atrio queste ultime solamente, probabilmente perchè il centro automatico delle contrazioni sistoliche era rimasto tutto quanto nel moncone venoso. E siccome di simili casi, come ho già detto, me ne sono occorsi parecchi, credo che anche l'atrio per sè solo, come il ventricolo, sia incapace di eseguire contrazioni sistoliche, se è completamente separato dalla porzione

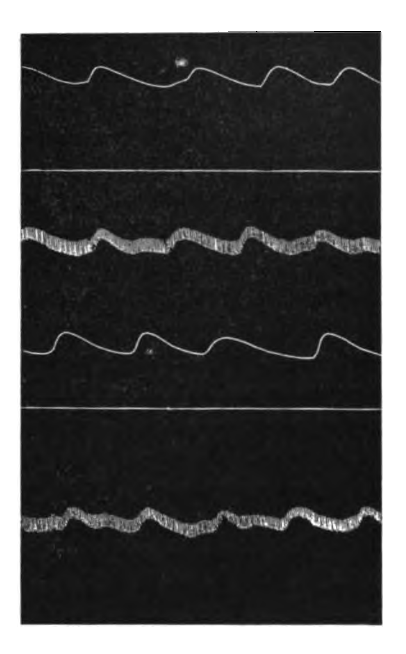


Fig. 23. Atrio destro separato dal cuore e seno venoso: tracciati registrati simultaneamente. I due tracciati atriali presentano sole contrazioni toniche, mentre quelli dei seni presentano anche contrazioni sistoliche. 18 maggio 1904. Temperatura: 22°,5 C.

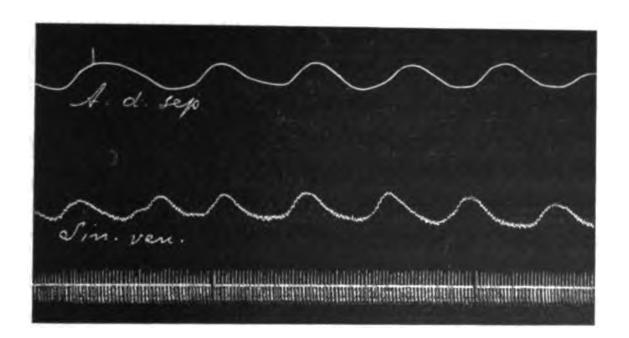


Fig. 24. Tracciati simultanei di atrio destro separato dal cuore e di seno venoso. L'atrio fa sole contrazioni toniche (nel tracciato si vede una sola sistole). 29 maggio 1904. Temperatura: 23° C. Tempo: 3".

cardiaca, in cui ha sede il centro dal quale emanano gl'impulsi determinanti le contrazioni sistoliche.

Ma su tale questione, tanto dibattuta, non voglio quì indugiarmi. Ho voluto segnalare i molti casi da me osservati di atrii separati dal cuore che eseguivano sole contrazioni toniche e non più sistoli, e aggiungere che queste osservazioni suffragano il modo di vedere di coloro che non attribuiscono all'atrio per sè stesso potere automatico di eseguire contrazioni sistoliche.

Quanto al modo di far agire i gas sul seno venoso, subito m'avvidi che il seno e l'atrio sono tanto sensibili alla azione di quelli, che basta condurveli vicino, mediante un tubo di vetro esilissimo fissato in modo che la punta si trovi in prossimità delle vene cardiache, e farli spandere nell'atmosfera che circonda queste ultime, per ottenere gli effetti cercati. Così feci, infatti; e m'adoperai di evitare ogni corrente d'aria attorno al guscio della tartaruga, nel fondo del quale si trovava il moncone venoso pulsante, e attorno al vasetto, in cui era sospeso l'atrio.

Gli effetti osservati si veggono sui tracciati della Tav. 8. Io qui mi limito a riassumerli brevemente.

L'anidride carbonica abolisce in breve tempo le oscillazioni del tono, sì dell'atrio e sì del Sinus venosus, determinando in entrambi una notabile depressione del tono. Naturalmente, la durata dell'effetto è proporzionale alla quantità di gas che ha agito. L'effetto può essere abbreviato dall'aria fresca o meglio dall'ossigeno; ma si dilegua anche da sè, però dopo un tempo maggiore. Il dileguarsi dell'effetto è annunziato da una piccola e graduale elevazione del tono; indi appariscono contrazioni toniche, che prima sono deboli, ma poi tornano al vigore normale. L'anidride carbonica deprime anche o arresta le contrazioni sistoliche dell'atrio, deprime solamente (almeno adoperando piccole quantità di gas, come io feci) quelle del seno. Or, quanto all'azione del gas sulle contrazioni sistoliche, son da segnalare due fatti importanti.

Il primo è che, quando comincia a dileguarsi l'effetto nocivo della anidride carbonica, prima del tono e delle oscillazioni toniche si ristabilisce la funzione sistolica, e ciò tanto nel seno quanto nell'atrio.

Il secondo è che le contrazioni sistoliche, che l'atrio e il seno eseguiscono dopo l'azione dell'anidride carbonica, sono assai più gagliarde di quelle antecedenti. In alcuni casi, se l'atrio (separato dal cuore) non eseguiva o eseguiva rare e deboli contrazioni sistoliche, queste comparvero vigorose e sempre regolarmente ritmiche dopo l'azione dell'anidride carbonica.

L'anidride carbonica arresta, dunque, le contrazioni cardiache; ma, se il gas non ha agito in quantità eccessiva e per un tempo troppo lungo, l'arresto non è paralisi; piuttosto è un arresto che ricorda quello prodotto dalla stimolazione del vago. Anche la stimolazione del vago qualche volta ha un simile effetto apparentemente paradossale di far apparire contrazioni sistoliche in un cuore che, esaurito, non ne eseguiva più, spontaneamente.

Questo, che io fo, è solamente richiamo a un'analogia, la quale può anche essere solamente superficiale. Di stimolazione delle fibre o terminazioni o giunzioni neuro-muscolari vagali o simpatiche quì può parlarsi, a giudicare dagli effetti immediati dell'azione del gas, solo ammettendo un'azione simultanea dell'anidride carbonica sulle due innervazioni atriali.

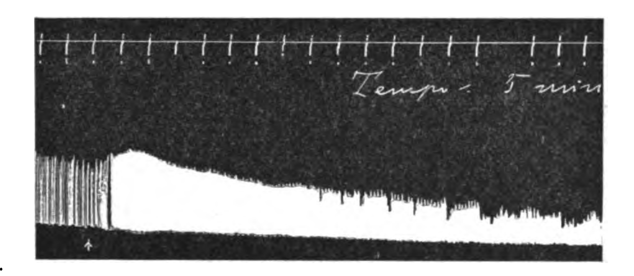


Fig. 25. Atrio destro di Emys europaea. Il tono era molto depresso, e mancavano affatto le „oscillazioni toniche". In corrispondenza della freccia, s'irrora l'atrio con soluzione 1:20000 di Adrenalina Clin. 2 luglio 1905. Temperatura: 26° C. Tempo: 5'.

Più verosinielmente, però, quì l'anidride carbonica agisce, in maniera a noi sconosciuta, sull'interno metabolismo degli elementi muscolari del seno e dell'atrio; e l'effetto fa pensare che la sostanza muscolare, durante l'arresto, abbia acquistato, non perduto di potere funzionale.

Effetti somiglianti dell'azione dell'anidride carbonica sul cuore e sui muscoli striati hanno osservato, fra gli altri, STRAUB [1]) e VON LHOTA [2]).

---

1) W. STRAUB, Ueber die Wirkung der Kohlensäure am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 45, p. 380.

2) O. LHOTÁK VON LHOTA, Untersuchungen über die Veränderungen der Muskelfunktion in einer Kohlendioxydatmosphäre. Arch. für Anat. und Physiol., 1902, Suppl.-Bd., p. 45. Ved. anche: Journ. de Physiol. et de Path. génér., Vol. 4, 1902, p. 976.

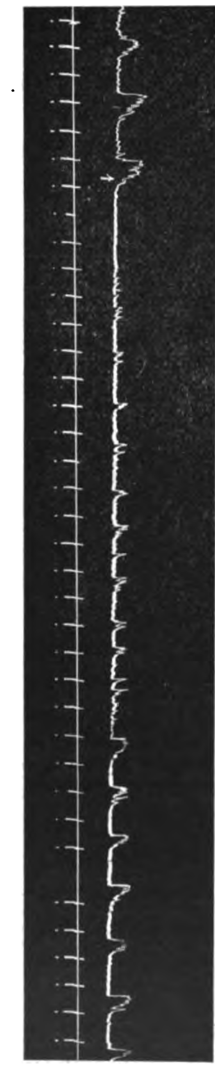


Fig. 26. Seno venoso di Emys europaea (tutto il resto del cuore era stato asportato). Il tono era molto depresso, ma il moncone venoso eseguiva tipiche „contrazioni toniche". In corrispondenza della freccia s'irrora il moncone venoso pulsante con soluzione 1 : 20000 di Adrenalina Clin. 12 luglio 1904. Temperatura: 26°,5 C. Tempo: 5″.

2) Dai miei esperimenti resulta che l'azione dell'adrenalina sull'atrio e sul seno venoso dell'Emys europaea, somiglia a quella della stimolazione del simpatico, come resulta dai tracciati delle fig. 25 e 26.

Le condizioni di tono, in cui si trovava l'atrio della fig. 25, erano tali che l'effetto tonotropo negativo dell'adrenalina (o della stimolazione del simpatico) non era osservabile; e tuttavia è ben visibile l'effetto cronotropo positivo e l'inotropo positivo.

Similmente, il moncone venoso della fig. 26 essendo massimamente disteso e atonico, a causa dell'alta temperatura dell'ambiente, non mostrò ulteriore abbassamento del tono in conseguenza dell'azione dell'adrenalina; ma le contrazioni toniche furono per un certo tempo abolite; poi si ripristinarono, prima deboli, poi sempre più cospicue; precisamente come dopo la stimolazione del simpatico.

Nella Tav. 10 si veggono, con maggiore evidenza, effetti analoghi dell'azione dell'adrenalina sull'atrio destro del cuore.

L'azione dell'adrenalina, mentre conferma la regola di LANGLEY[1]) e di ELLIOT[2]), è anche una prova di quanto io scoprii[3]) parecchi anni or sono, circa l'azione del simpatico sul tono atriale, e che ho confermato nelle presenti ricerche, estendendo anche il fatto al seno venoso dell'Emys.

---

1) J. N. LANGLEY, Observations on the physiolog. action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of Physiol., Vol. 27, 1901, p. 237.

2) ELLIOT, The action of adrenalin. Journ. of Physiol., Vol. 32, 1905, p. 401.

3) Loc. cit.

IV. Ricerche istologiche sull'atrio del cuore di Emys europaea (in collaborazione col Dott. C. Ganfini).

Rosenzweig[1]) ha recentemente studiato l'atrio di „Emys europaea" per ricercare la causa anatomica delle oscillazioni del tono, ed ha trovato che nell'atrio esistono cellule muscolari lisce costituenti uno strato nell'endocardio. Che nell'endocardio, specialmente dei vertebrati inferiori, fossero elementi muscolari lisci è conosciuto fin dalle ricerche di Schweigger-Seidel[2]), Ranvier[3]), Renaut[4]); d'altra parte Rosenzweig non dà nessuna notizia sul modo di comportarsi delle cellule lisce, nè dei rapporti che esse hanno col resto della muscolatura cardiaca; quindi noi abbiamo studiato l'atrio di „Emys europaea", allo scopo di ricercare queste due ultime circostanze; ed ecco in breve i nostri resultati.

In sezioni di materiale fissato in sublimato e colorato con ematossilina ferrica, secondo Heidenhain, si può vedere che alla costituzione delle pareti atriali di „Emys" prendono parte elementi contrattili di due specie: elementi muscolari trasversalmente striati ed elementi lisci (vedi Tav. 9, fig. 1). Questi ultimi sono situati all'interno, in prossimità della cavità dell'atrio, soltanto divisi dal sangue circolante per mezzo dell'endotelio. Costituiscono uno strato abbastanza compatto dello spessore medio di 150 μ; però vi sono dei punti in cui lo spessore è maggiore (250 μ) e dei punti in cui è minore (70 μ); si può anzi stabilire che lo strato di elementi lisci va mano mano diminuendo a misura che ci si allontana dall'imbocco dei vasi nel cuore; è infatti facilmente riconoscibile che le cellule muscolari lisce in questione non sono altro che la prosecuzione di quelle che costituiscono la tunica vasale media. Per quanto ci si allontani dal detto punto esse non cessano però di esistere; se ne trovano, sebbene eccessivamente ridotte in numero, anche nel ventricolo. Ma dove la loro quantità è imponente è nelle pareti dell'atrio, ove esse, in alcuni punti, uguagliano ed anche sorpassano la quantità degli elementi striati. Alludiamo cioè a quelle trabecole che rendono anfrattuosa la superficie interna degli atrii. In una sezione trasversale tali trabecole resultano costituite da due strati di cellule muscolari lisce divisi l'uno dall'altro mediante uno straterello di fascetti di fibre striate; i due primi strati presi assieme superano quello mediano.

1) Loc. cit.
2) Das Herz. Strickers Handbuch, 1871, p. 182.
3) Traité technique d'histologie, Paris 1875, p. 540.
4) Traité d'histologie pratique, Paris 1893, p. 735.

Quando poi la anfrattuosità limitata da due trabecole è molto profonda, gli elementi lisci che la tapezzano arrivano quasi alla periferia della parete atriale, ed è soltanto qualche fascetto di fibre striate che li divide dal pericardio. Queste cellule muscolari lisce sono evidentissime nei preparati tinti coll'ematossilina ferrica, e non è possibile, nell'Emys, confonderli con cellule connettivali, come KÖLLIKER[1]) crede che qualche volta sia accaduto. Lo strato che esse formano è molto compatto e perciò si differenzia da quello che viene descritto negli animali superiori. SCHWEIGGER-SEIDEL infatti, riferendosi all'uomo, dice che le fibre lisce „bilden aber kein zusammenhängendes Lager, sondern sind in einzelnen Zügen angeordnet". Gli elementi lisci, pur decorrendo in tutte le direzioni, ne hanno una prevalente; conducendo un taglio parallelo al decorso della vena cava e perciò quasi trasversale all'orecchietta, si può vedere la maggior parte delle cellule muscolari lisce in superficie, il che indica che esse in generale decorrono trasversalmente all'atrio stesso.

Subito all'esterno di questi elementi lisci si trovano quelli striati disposti in fascetti che si intrecciano in tutti i sensi, a decorso sempre ondulato, per cui vengono tagliati in tutte le direzioni. A dividere le due specie di tessuto muscolare esiste poco connettivo che non si differenzia, per qualità e quantità, dal connettivo molto lasso che si trova tra un fascetto e l'altro di fibre muscolari. Ciò che è importante di notare a proposito di questi elementi striati è il fatto, che essi non si limitano a rivestire le pareti dell'atrio, ma si prolungano pure lungo le vene che fanno capo al cuore; nella vena cava inferiore, che prevalentemente abbiamo preso in esame (Tav. 9, fig. 2) le fibre striate si trovano situate esternamente alle cellule lisce proprie della vena, fanno parte cioè dell'avventizia del vaso; vanno diminuendo in quantità tanto più quanto più ci si allontana dal cuore, ma qualche fascetto isolato, costituito da fibrille evidentemente striate, si può seguire fino in prossimità del fegato da cui emerge la vena; perciò esse si spingono molto più in basso di quello che ammette W. KRAUSE[2]). Infatti per KRAUSE gli elementi striati che si possono trovare nell'avventizia della vena cava inferiore sarebbero limitati soltanto al punto di imbocco nel cuore. La direzione di tali fibrille striate è parallela al decorso del vaso.

Dunque nell'Emys, gli elementi muscolari propri dei vasi (lisci) si continuano fino nell'interno del cuore e prendono una parte ab-

---

1) Gewebelehre, Leipzig 1899, Bd. 3.
2) Handbuch der menschlichen Anatomie, Hannover 1876, p. 316.

bastanza importante alla sua costituzione; d'altra parte, elementi proprii del miocardio (striati) si continuano lungo i vasi per prender parte alla costituzione loro. I reciproci rapporti tra le due specie di tessuto muscolare sono bene netti; esse non si mischiano ma si sovrappongono. Aderendo al concetto che LUSCHKA[1]) ha espresso sul significato dell'endocardio, che cioè debba considerarsi come corrispondente ad una intiera parete vasale, mentre il miocardio sarebbe come una parte aggiunta, noi potremmo dire che nell'Emys abbiamo le condizioni più adatte a dimostrare la verità delle asserzioni di LUSCHKA, poichè lo strato interno ed il medio dei vasi si continuano nell'endocardio senza subire notevoli alterazioni; solo l'avventizia si riduce quasi in totalità.

Ed ora, due parole sulla intima struttura di questi elementi contrattili.

Per ciò che riguarda gli elementi lisci (Tav. 9, fig. 2 e 4), essi hanno forma affusata caratteristica, ed il nucleo allungato è situato nella parte rigonfia della cellula. Con forti ingrandimenti e nei punti del preparato più convenienti alla osservazione, si può vedere che nel protoplasma cellulare si trovano fibrille decorrenti parallelamente al corpo cellulare.

Ciò che è più notevole si è la struttura degli elementi striati. Osservando un fascetto in superficie, si nota (Tav. 9, fig. 3 e 4) una grande quantità di fibrille elementari trasversalmente striate, ondulate e parallele tra loro; in tutto il fascetto si vedono qua e là dei nuclei molto allungati col loro maggior diametro diretto nello stesso senso del fascio; i nuclei sono in un piano differente da quello delle fibrille; lo spazio tra una fibrilla e l'altra è occupato da una sostanza apparentemente omogenea. Questo reperto oscuro ci viene spiegato dalla osservazione di fascetti tagliati trasversalmente. In questi si vede che ogni fascetto è costituito da tante aree più o meno regolari di aspetto chiaro ed omogeneo. Nel centro di alcune di esse si nota un nucleo, con nucleolo; altre invece ne sono sprovviste. Queste aree sono limitate alla periferia da una membranella intensamente tinta dalla ematossilina ferrica, che spicca perciò benissimo in confronto all'area chiara che racchiude. La membrana esterna non è però omogenea, ma tutto in giro ad essa si notano, a distanze regolari fra loro, dei granuli intensamente tinti, in modo che la membrana prende un aspetto varicoso. Questi granuli, in sezione obliqua del fascetto, sono più grossi, e in altre sezioni

1) Die Anatomie des Menschen: Brust, Tübingen 1863, p. 380.

ancor più oblique li si possono vedere continuarsi con fibrille trasversalmente striate. Perciò, riepilogando, si può stabilire che i fascetti di tessuto muscolare striato sono costituiti da tanti elementi cellulari allungati, con nucleo allungato al centro, con protoplasma in gran parte non differenziato, in minor parte differenziato in fibrille contrattili e striate trasversalmente.

È da notarsi la grande sproporzione che esiste tra le due specie di protoplasma. Il protoplasma indifferenziato (sarcoplasma), situato al centro, costituisce quasi per intiero l'elemento cellulare e contiene il nucleo; il protoplasma differenziato in fibrille striate è situato alla periferia ed è in quantità addirittura minima. È pure da notarsi la grande somiglianza che è nella struttura degli elementi striati che abbiamo descritto nell'Emys con quelli appartenenti ad animali inferiori, oppure con le fibre striate in via di sviluppo.

Stando ai resultamenti di queste ricerche istologiche, è difficile sottrarsi al pensiero che, tanto nell'atrio quanto nel seno venoso, e nelle vene in esso sboccanti, gli elementi muscolari lisci eseguiscano le contrazioni toniche („oscillazioni del tono" del Fano) e gli elementi striati eseguiscano le contrazioni sistoliche rapide.

Una prova di ciò è il fatto da me osservato che, conforme all'osservazione istologica del successivo diminuire di numero e poi scomparire degli elementi striati nelle vene cardiache a misura che dall'atrio si scende verso la porzione più bassa di quei vasi, tagliando il moncone venoso a livelli sempre più bassi, cioè sempre più vicini al fegato, si riesce a far scomparire le contrazioni sistoliche, mentre permangono le contrazioni toniche.

Il Fano, volendo interpretare i due ordini di curve atriali, pensò che „. . . . die Tonusschwankungen und die enormen tetanischen Zusammenziehungen, welche die Atrien zeigen können, von Elementen hervorgebracht sind, die von denjenigen verschieden sind, welche die Grundfunktion bedingen"; e più oltre, a chiarimento della parola „Elementen", aggiunge, come cosa probabile, „daß die Muskelfasern der Atrien aus zwei verschiedenen bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängigen Elementen bestehen" [1]).

Che il Fano intendesse parlare non di elementi costituenti ciascuna cellula miocardica, ma di elementi morfologici diversi esistenti nelle trabecole cardiache, resulta chiaro dalla sua „. . . asserzione che le oscillazioni del tono, tanto quanto la funzione fondamentale sieno una espressione funzionale della contrattilità, o in

1) G. Fano, loc. cit.

linguaggio morfologico sieno provocate da modificazioni di forma della sostanza anisotropa del muscolo cardiaco“ [1]).

Esprimendosi più chiaramente del FANO, GASKELL [2]) recentemente ha scritto che „this different contractile substance may be a different kind of muscular tissue, more nearly approaching unstriped, interposed among the auricular fibres proper, or, according to BOTTAZZI, the phenomenon may be due to the contraction of the sarcoplasm as distinct from that of the anisotropic substance of the muscle. This latter explanation seems to me difficult to accept, considering that the phenomenon is confined to the auricles of the hearts of only a few cold-blooded animals; the other explanation seems more possible; it requires, however, careful histological examination of the auricles of Emys, such as has not yet been done.“

Ho citato testualmente le parole del GASKELL, perchè A. MOSSO in uno degli ultimi suoi scritti si vale dell'autorità del GASKELL per farsi „sorgere il dubbio che le oscillazioni del tono osservate da FANO e BOTTAZZI non siano un fatto normale“ [3]). Il GASKELL non ha potuto trovare le oscillazioni „in the auricle of the land-tortoise“, come non si trovano negli atrii di tanti altri animali, ma non afferma che esse non siano un fenomeno normale; dice anzi che questa specie di „tonic contraction is more mysterious and more difficult to understand“. Ma alle critiche del MOSSO ha già risposto il FANO [4]).

L'esame istologico degli atrii di Emys è stato fatto, come ho detto, recentemente da ELIAS ROSENZWEIG, il quale pare che ignori quanto aveva già scritto in proposito il GASKELL. In preparati trattati con acido nitrico fumante e con potassa 33 %, ROSENZWEIG ha trovato nel tessuto atriale „eine bedeutende Anzahl von Zellen, die keine Querstreifungen zeigten und von glatten Muskelzellen nicht zu unterscheiden waren“ [5]). I tagli colorati poi „zeigen, daß in den Atrien, dicht am Endocard, eine Schicht von spindelförmigen Zellen vorhanden ist, an denen wir im Gegensatz zu den übrigen Herzmuskelzellen keine Querstreifungen wahrnehmen können. Beim Betrachten dieser Zellen mit Oelimmersion findet man in ihnen mehrere geschlängelte Kerne; sie gehen auch nicht so kontinuierlich ineinander

1) G. FANO, Azione di alcuni veleni ecc., Mantova 1887, p. 12.
2) W. H. GASKELL, The contraction of cardiac muscle. SCHAEFER's Textbook of Physiol., Vol. 2, p. 197, Edinburgh and London 1900.
3) Loc. cit. p. 179.
4) Archivio di Fisiologia, Vol. 1, 1904, p. 550.
5) Loc. cit. p. 206—207.

über, wie die übrigen Herzmuskelzellen". L'Autore, per altro, promette uno studio istologico dell'atrio di Emys più accurato che non siano „diese flüchtigen Untersuchungen" che egli stesso tiene per „nicht entscheidend". Ciò non toglie però che egli attribuisca senz'altro, le „oscillazioni del tono" agli elementi morfologici trovati sotto l'endocardio.

L'osservazione del Rosenzweig non può, come ho detto, recar maraviglia. Dato lo sviluppo embrionale del cuore, il quale in realtà altro non è se non un segmento differenziato dell'intero albero circolatorio, non è strano che alcuni degli elementi morfologici rimangano indifferenziati o meno differenziati. Sono note le „fibre di Purkinje", osservate nel cuore di bove, di montone, di capra, di maiale, ec. ec.; esse, secondo Ranvier[1]), e d'accordo con Kölliker ed altri Autori, „sont formées par une série de cellules musculaires arrêtées dans leur développement; elles représenteraient des fibres cardiaques embryonnaires".

Simili elementi morfologici poco differenziati, oltre che sotto l'endocardio, sono stati osservati nell'anello atrio-ventricolare e nei segmenti di transizione ai grandi vasi venosi nei quali le cavità atriali si continuano; poco più oltre si trovano le schiette cellule muscolari lisce dei vasi ora ricordati.

Del resto, Ranvier scoprì anche nell'uomo, non solo nell'atrio ma anche nel ventricolo, e propriamente nello strato connettivale sottoendoteliale, cioè nello spessore dell'endocardio, „des cellules musculaires lisses qui se présentent en long ou en travers suivant la direction de la coupe"[2]).

Comunque sia, in nessuno dei cuori finora esaminati le cellule muscolari lisce si trovano in così grande numero come in quello di Emys europaea; e la loro disposizione, rispetto alle cellule striate, è quella che abbiamo descritta minutamente Ganfini ed io.

V. La „teoria del sarcoplasma".

Rimane da queste osservazioni istologiche distrutta o almeno profondamente scossa la mia ipotesi della contrattilità del sarcoplasma?

A me sembra di no.

Io ho sempre affermato nelle mie pubblicazioni che il tessuto muscolare liscio è il tessuto del tono per eccellenza; e che la funzione

1) Loc. cit. p. 538.
2) Loc. cit. p. 548.

del tono digrada da quel tessuto al tessuto miocardico, da questo ai muscoli striati rossi, per ridursi a un minimo nei muscoli striati bianchi. Ora i muscoli lisci sono i più ricchi in sarcoplasma, e in riguardo alla ricchezza in sarcoplasma nello stesso ordine decrescente seguono gli elementi contrattili proprii del miocardio, i muscoli striati rossi, i muscoli striati bianchi.

Noi vediamo, dunque, la funzione del tono muscolare andare parallela alla ricchezza degli elementi contrattili in sarcoplasma: dove questo è più copioso, ivi più accentuata è la funzione del tono.

Si comprende che tale confronto deve esser fatto fra strutture muscolari appartenenti ad animali di classi che altre analogie presentano fra loro, per es. fra muscoli di Vertebrati. Non è lecito paragonare struttura e funzione dei muscoli dei Vertebrati con quelle dei muscoli degl'Invertebrati, per trarne argomento ad infirmare l'ipotesi da me espressa, che vale solamente per i primi[1]; già che non solamente il rapporto quantitativo fra sarcoplasma e fibrille striate o no determina la proprietà funzionale d'un elemento contrattile, ma anche la costituzione chimica del materiale contrattile deve essere un fattore non trascurabile nel determinismo ora detto.

Che cosa dunque dimostrano le osservazioni istologiche di Rosenzweig e le nostre? Che negli atrii esiste copioso tessuto muscolare liscio; dal che logicamente si può dedurre che quelle „oscillazioni del tono", che prima io attribuii al sacrcoplasma delle cellule miocardiche striate, sono forse piuttosto da interpretarsi come contrazioni proprie del tessuto muscolare liscio degli atrii. Ebbene: questo è costituito in massima parte di sarcoplasma! Se non è, dunque, il sarcoplasma delle cellule miocardiche, sarà quello delle cellule lisce: ma è sempre un materiale sarcoplasmatico quello che forse eseguisce le contrazioni toniche.

Del resto, „oscillazioni del tono", o fenomeni ad esse somiglianti, sono state osservate da me nel moncone seno-atriale del cuore di *Bufo viridis e vulgaris*[2] e nell'atrio destro di un altro Chelone, la *Thalassochelys caretta* (ved. fig. 27), e da Kuliabko[3] nel cuore di conigli, organi nei quali finora non è stata dimostrata

1) Con ciò rispondo a una obiezione di A. Mosso, l. c.

2) Fil. Bottazzi, The oscillations of the auricular tonus in the batrachian heart ecc. Journ. of Physiol., Vol. 25, 1897, p. 1.

3) A. Kuliabko, Ueber die Erscheinung der Tonusschwankungen am isolierten Kaninchenherzen bei Veratrinvergiftung. Pflügers Arch., Bd. 107, 1905, p. 238.

l'esistenza di tessuto muscolare liscio in sì gran copia, come negli atrii di Emys europaea.

Ciò che più importa però è che esistono altre strutture muscolari, nelle quali da nessuno è ammessa la coesistenza di elementi di natura diversa, e pure eseguiscono o possono essere indotte ad eseguire due ordini di contrazioni distinte: alcune più rapide, altre più lente, le prime delle quali possono essere attribuite alle fibrille striate, le seconde al sarcoplasma.

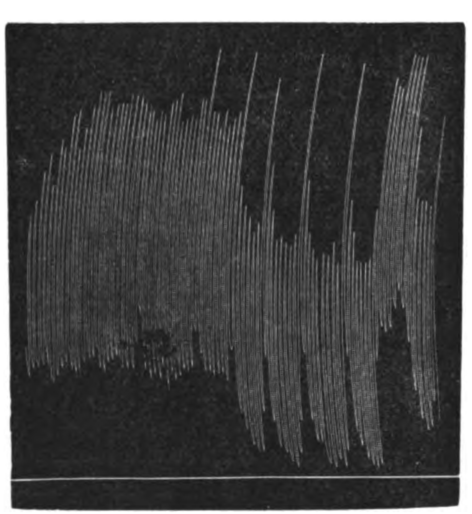


Fig. 27. Tracciato di atrio destro di Thalassochelys caretta sospeso nell'aria. 15 agosto 1905.

Le tonache muscolari dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino di animali diversi, eseguiscono contrazioni rapide e contrazioni lente[1]).

Il ventricolo del cuore di rana, che non contiene se non pochissimi elementi lisci, in certe condizioni sperimentali (sotto l'influenza di alcuni veleni, Walther)[2]), entra in forte contrattura, che è stata considerata come effetto di sovrapposizione e fusione delle singole contrazioni sistoliche, cioè come vero „tetano del cuore". Un fatto analogo io osservai[3]) nel cuore embrionale del pollo, nella seconda metà del periodo d'incubazione.

Il „M. retractor penis" del cane, costituito di elementi mus-

1) Confr. le figure dei seguenti lavori: Fil. Bottazzi, Contributi alla fisiologia del tessuto di cellule muscolari, Firenze, G. Carnesecchi, 1897. — Idem, Recherches sur les mouvements de l'oesophage de l'„Aplysia depilans". Arch. ital. de Biol., T. 28, 1897, p. 81. — Idem e Fr. Costanzi, Nuove ricerche sull'azione dell'adrenalina ecc. Il Tommasi, 1906, No. 1. — R. Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflügers Arch., Bd. 102, 1904, p. 123 e 349; Bd. 103, 1904, p. 515 e 525; Bd. 108, 1905, p. 1.

2) A. Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflügers Arch., Bd. 78, 1900, p. 597.

3) Fil. Bottazzi, Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria degli organi a cellule muscolari, Firenze, G. Carnesecchi, 1897, p. 118, fig. 79.

colari lisci della stessa specie, può eseguire contrazioni relativamente rapide e contrazioni toniche più lente [1]).

Gli stessi muscoli striati, specie quelli prevalentemente rossi del „Bufo vulgaris" [2]), ma anche quelli del gatto e dell'uomo [3]), sono capaci di eseguire due ordini di contrazioni, le une identiche alle scosse muscolari o semplici, le altre che possono essere considerate come contrazioni toniche, e che appariscono pure di preferenza in certe condizioni sperimentali (sotto l'influenza della veratrina ecc.).

Se in tutti questi muscoli non si può, come negli atrii dell'Emys, ammettere l'esistenza di due specie di elementi contrattili, e finchè i due ordini di curve osservate non sia possibile interpretarli meglio altrimenti, per forza bisogna, almeno provvisoriamente, ammettere che le contrazioni rapide siano eseguite dalle fibrille striate o liscie, e le lente o toniche dal sarcoplasma.

Le mie ultime ricerche sono state, e le future saranno di preferenza fatte su muscoli o lisci o striati, dai quali si possa sicuramente escludere la presenza di due varietà di elementi contrattili.

VI. La complessa innervazione del Sinus venosus e dell'atrio di Emys europaea.

Alla complessa struttura delle pareti del seno venoso e dell'atrio, cioè alla coesistenza in esse di elementi muscolari lisci e striati, corrisponde naturalmente anche una complessa innervazione, che giova quì considerare più particolarmente di quello che io abbia già fatto sopra.

Cominciamo dal riassumere in un paradigma gli effetti osservati in conseguenza della stimolazione del vago e del simpatico.

Alcuni di questi effetti non furono da me specialmente constatati nell'Emys; ma si può ammettere che vi si verifichino, conforme a quel che ENGELMANN ha trovato nel cuore di rana.

Gli effetti, poi, essendo identici nell'atrio e nel Sinus venosus, io ne parlerò unitamente. Nel seguente paradigma essi sono localiz-

1) FIL. BOTTAZZI, Mouvements automatiques de certains muscles striés et lisses. Journ. de Physiol. et de Path. génér., T. VIII, 1906, fasc. di marzo.

2) Vedi il lavoro quí sopra citato.

3) TH. A. STOREY, Tonus rhythms in normal human muscle and in the gastrocnemius of the cat. Amer. Journ. of Physiol., Vol. 13, 1905, p. 74.

zati nei due tessuti, come se la localizzazione fosse ormai cosa certa. Tutti sono „primarii“ (nel senso di ENGELMANN).

A. Stimolazione del vago.

I. Effetti localizzabili negli elementi miocardici (striati trasversalmente):
1) inotropo negativo,
2) cronotropo negativo,
3) batmotropo negativo (ENGELMANN),
4) dromotropo negativo (ENGELMANN).

II. Effetto localizzabile nel tessuto liscio:
5) tonotropo positivo.

B. Stimolazione del simpatico.

I. Effetti localizzabili negli elementi miocardici (striati):
1) inotropo positivo,
2) cronotropo positivo,
3) batmotropo positivo (ENGELMANN),
4) dromotropo positivo (ENGELMANN),

II. Effetto localizzabile nel tessuto muscolare liscio:
5) tonotropo negativo.

L'effetto cronotropo essendo proprio ed esclusivo di quella porzione del tubo cardiale, dove insorgono gli eccitamenti automatici (di qualunque natura essi siano: miogeni o neurogeni), gli altri effetti riguardano tutte le porzioni del cuore, vale a dire ciascun elemento muscolare. Abbiamo voluto anche ammettere che l'effetto tonotropo sia localizzato esclusivamente (il che non dò come cosa certa) nel tessuto liscio.

Se ogni elemento contrattile è capace di presentare un effetto o positivo o negativo, e l'effetto positivo o negativo segue alla stimolazione di due distinte categorie di fibre appartenenti al sistema nervoso viscerale: le vagali, e le simpatiche propriamente dette; è necessario ammettere che ogni elemento cellulare contrattile riceva fibrille nervee di due specie, almeno una d'origine vagale, e un'altra d'origine simpatica.

Così, per es., le cellule muscolari lisce del seno o delle vene o dell'atrio, che si contraggono per stimolazione del vago, si rilassano

per stimolazione del simpatico, debbono certamente contenere giunzioni vago-muscolari e simpatico-muscolari.

Così anche le cellule miocardiche striate.

Se però una stessa cellula (liscia o striata) è capace di presentare due effetti antagonisti (inotropo, tonotropo ecc.): positivo e negativo, a che può esser dovuta la differenza di questi effetti se non a specificità funzionale o delle fibre nervee per le quali giungono alle cellule muscolari gl'impulsi, o delle giunzioni neuro-muscolari? Nel primo caso, bisognerebbe necessariamente ammettere una diversità specifica nella natura degl'impulsi vagali e simpatici, ai quali diversamente risponderebbe ciascun elemento contrattile; nel qual modo, si verrebbe ad accettare la teoria della specificità delle fibre nervee periferiche.

Se invece la specificità funzionale risiedesse nelle giunzioni neuro-muscolari, per raffigurarsi il determinismo della differenza degli effetti non resterebbe che attribuire a quelle giunzioni il potere di modificare specificamente impulsi essenzialmente identici, a guisa di organi ricettori specifici.

Ricordiamo che l'antagonismo degli effetti che si osservano nelle cellule miocardiche striate è qualitativamente inverso rispetto a quello che riguarda le cellule lisce: infatti il vago determina effetti negativi nelle cellule striate e positivi nelle lisce, mentre il simpatico determina effetti positivi nelle striate e negativi nelle lisce.

Per quanto si riferisce agli elementi lisci, l'azione del vago sul seno venoso e sull'atrio di Emys è analoga a quella dei nervi vasocostrittori: si potrebbe dire che le fibre vasocostrittrici, destinate a quel distretto dell'albero circolatorio, passano per il tronco del vago; invece l'azione del simpatico è analoga a quella dei nervi vasodilatatori, cioè le fibre vasodilatatrici per le stesso distretto vasale passerebbero per i rami simpatici.

Ma in questa porzione dell'albero circolatorio alle cellule lisce si sono aggiunte cellule striate, ciascuna delle quali si trova anche sotto una duplice innervazione: vagale e simpatica, innervazione che, come dissi, sembra essere inversa a quella delle cellule lisce. Tale inversione, che resulta considerando i due tronchi nervosi, è però solo apparente, potendosi spiegare come effetto di diversa distribuzione, nei nervi vago e simpatico, di due fondamentali categorie di fibre nervee: quelle che determinano effetti positivi („positive") e quelle che determinano effetti negativi („negative"), destinate alle due varietà di cellule muscolari; nel senso che il vago contiene fibre „positive" per le cellule lisce e „negative" per le striate, mentre il

simpatico contiene fibre „positive“ per le cellule striate e „negative“ per le lisce.

In conclusione, noi verremmo così ad ammettere due categorie fondamentali di fibre nervee: fibre aumentatrici (le „positive“) e fibre inibitrici (le „negative“). Ogni elemento contrattile (e potrebbe dirsi anche, ogni cellula ghiandolare, ogni cellula di tessuto) riceverebbe neuro-fibrille aumentatrici e inibitrici.

Se la specificità risiedesse nelle giunzioni neuro-muscolari, queste apparterebbero a due tipi fondamentali, sarebbero cioè aumentatrici e inibitrici. Ma, forse, una cotal differenza specifica delle giunzioni neuro-muscolari non s'intenderebbe, quanto agli effetti che si osservano, senza ammettere che le due categorie di fibre, che distinguiamo dalla diversità degli effetti seguenti alla loro stimolazione, contraggano unioni con materiali diversi costituenti le cellule muscolari (per es. le une col nucleo e le altre col resto del corpo cellulare, ovvero le une con le fibrille striate o liscie e le altre col sarcoplasma ecc.).

Ricordiamo ancora che analogamente alle fibre „negative“ agiscono sulle cellule striate del cuore di Emys le temperature basse, la muscarina ecc., e sulle lisce le temperature relativamente più alte, l'atropina, l'adrenalina ecc.; mentre analogamente alle fibre „positive“ agiscono sulle cellule miocardiche striate le temperature alte, l'atropina, l'adrenalina ecc., e sulle lisce le temperature relativamente più basse, la muscarina ecc.

Ora, le diverse temperature, i diversi veleni ecc. fatti agire sui tronchi nervosi non determinano gli effetti ricordati. Ciò dimostra che quegli agenti esercitano la loro azione o sulla sostanza muscolare o sulle giunzioni neuro-muscolari, non sulle fibre nervee.

I fatti riguardanti l'azione dei veleni ecc. permettono di stabilire un'analogia fra gli effetti delle stimolazioni dovute ai veleni ecc. e quelli delle stimolazioni naturali riflesse che alle strutture effettrici pervengono per le fibre nervee. Come le prime producono effetti antagonisti (antagonismo fra muscarina e atropina, fra ioni diversi, fra temperature alte e basse ecc.), così anche effetti antagonisti produce la stimolazione di fibre nervee; il che equivale a dire che alla specificità dell'azione dei veleni direttamente applicati sugli organi effettori fa riscontro la specificità degli effetti degl'impulsi trascorrenti per le due categorie di fibre nervee.

Ma un resultato assai importante dello studio dei veleni ecc. è che essi non differenziano solamente i meccanismi aumentatori da-

gl' inibitori, ma, a guisa di delicatissimi strumenti di dissezione o di risoluzione funzionale, differenziano anche, per es. nel cuore, l' innervazione vagale dalla simpatica. L'adrenalina aumenta la frequenza e l' altezza delle sistoli atriali, ma deprime anche il tono e abolisce le contrazioni toniche, se esistevano, sceverando così non solamente gli effetti aumentatori dagl' inibitori, ma anche gli effetti della stimolazione delle fibre vagali da quelli delle fibre simpatiche. Infatti si sa che l' aumento delle sistoli atriali e la depressione del tono sono effetti proprii della stimolazione del simpatico in due varietà distinte di strutture contrattili.

L' adrenalina, dunque, agisce solamente sull' innervazione simpatica; ma non sulle fibre nervee, e nemmeno sulla sostanza contrattile propriamente detta, perchè questa è il „substratum“ identico che risponde in due modi antagonisti a due azioni (nervee, tossiche ecc.) diverse; bisogna dunque ammettere che l' adrenalina e gli altri veleni e forse anche gli agenti fisici esercitino la loro azione sulle giunzioni neuro-muscolari, che sarebbero organi specifici di recezione e trasformazione degli stimoli esterni. Le giunzioni mio-vagali sarebbero specificamente diverse da quelle mio-simpatiche: su queste agisce l' adrenalina, su quelle no.

Ma ciò non basta. Sopra giunzioni mio-simpatiche diverse, cioè in organi differenti, l' adrenalina agisce diversamente. Essa produce depressione del tono atriale, intestinale ecc., ma invece aumenta il tono del M. retractor penis, dei vasi arteriosi ecc. Perfino su uno stesso organo, l' intestino, essa produce effetti antagonisti, secondo l' animale cui l' organo appartiene: deprime il tono dell' intestino dei mammiferi, provoca contrattura dell' intestino dei pesci; ma sempre la sua azione si dimostra identica all' effetto della stimolazione del simpatico.

L' organo, in cui si manifesta l' effetto, ha dunque un' importanza grandissima nel determinare la qualità del medesimo, cioè l' aumento o la diminuzione; l' organo, si dice, ma non la sostanza contrattile, che è il materiale indifferente, in cui si svolgono i processi del metabolismo determinanti l' uno o l' altro effetto.

Ognuno vede, però, che sì fatta distinzione è puramente scolastica. „La“ sostanza contrattile non esiste; esiste bensì sostanza contrattile differenziata in organi, in cellule atriali lisce, in cellule atriali striate, in M. retractor penis, in tonaca muscolare dell' intestino dei mammiferi e dell' intestino dei pesci ecc. E forse la specificità relegata nelle giunzioni neuro-muscolari non è altro che la specificità dell' organo, che resulta costituito da sostanza contrattile e da

giunzioni neuro-muscolari; senza potersi, per altro, negare assolutamente che per qualche parte in tale specificità d'organo entrino anche le neuro-fibrille „afferenti ed efferenti".

Se alla diversità degli effetti corrisponde una differenza o un antagonismo nelle mutazioni chimiche svolgentisi nel plasma contrattile; se all'aumento della funzione corrisponde intensificazione dei processi catabolici, e all'inibizione corrisponde depressione dei medesimi; e se i due ordini opposti di mutazioni chimiche sono determinati da stimolazioni corrispondenti, queste possono esser dovute tanto ad agenti fisici e chimici applicati direttamente sulle strutture effettrici, quanto ad impulsi che a queste giungono per le fibre nervee, stimolate o artificialmente lungo il loro percorso, o in via riflessa, cioè naturalmente.

VII. Considerazioni teoriche sull'automatismo e sul tono muscolare.

Il cuore e gli organi fatti di cellule muscolari (lisce) sono dotati di due funzioni sommamente importanti: quella per cui compiono movimenti automatici, cioè non provocati da stimolazioni esteriori di qualsiasi genere, anche se separati dall'organismo pur che siano mantenuti in condizioni convenienti; e l'altra di possedere un tono loro proprio, cioè di trovarsi, in condizioni ordinarie, in uno stato intermedio fra l'estremo allungamento e l'estremo accorciamento onde sono capaci, stato intermedio del resto variabile, sia spontaneamente sia sotto l'influenza di azioni esteriori fisiche e chimiche. Presentano dunque quegli organi una funzione ritmica automatica e una funzione tonica. L'una e l'altra sono caratterizzate da variazioni periodiche. I moti automatici del cuore, dello stomaco, dell'intestino ecc. sono ritmici, e il ritmo è regolare o irregolare; talora il ritmo assume una forma periodica. Il tono è anche variabile; cioè osserviamo nello stato di tonicità di questo o quell'organo oscillazioni regolari, continue o periodiche.

Conosciuti questi fatti, alla mente nostra si affacciano le seguenti questioni.

Pur riconoscendo che l'automatismo motorio del cuore e degli organi fatti di cellule muscolari sia indipendente dall'asse cerebrospinale, è esso di natura miogena o di natura neurogena? Quasi tutti gli organi in questione posseggono plessi e gangli nervosi, e oltre a questi i metodi recenti di tinzione col blu di metilene o con altre sostanze coloranti hanno permesso di scoprire nelle pareti di

quegli organi una fitta rete di fibre e di elementi cellulari, considerati anch'essi come di natura nervosa.

La stessa questione può esser posta riguardo al tono. Lasciando da un canto il tono d'origine centrale, poi che nei casi in questione gli organi sono separati dall'asse cerebro-spinale, il tono degli organi isolati e le oscillazioni di esso sono di natura neurogena o di natura miogena?

Finalmente, un'altra questione è stata recentemente anche posta. Sia quale si voglia delle due la natura dell'automatismo e del tono, nell'esecuzione dei movimenti automatici e nel mantenimento del tono gli elementi muscolari funzionano unitariamente, o ai due costituenti morfologici essenziali di essi: — le fibrille lisce o striate e il sarcoplasma — spetta una funzione differente? Alcuni degli organi, di cui parliamo, compiono movimenti rapidi e movimenti lenti, simultaneamente; altri compiono movimenti d'un solo ordine, rapidi o lenti, ma possono essere provocate in questi organi o tessuti variazioni cospicue del tono. Per es., io sospendo a una leva, scrivente sopra un cilindro affumato che ruoti lentamente, una striscia d'esofago di rospo. Questa registrerà moti ritmici sopra una linea d'una certa tonicità media. Ora io bagno l'esofago con una soluzione diluita di adrenalina: ecco che l'esofago s'allunga enormemente, e allungato rimane per tempo lunghissimo, pur continuando a contrarsi ritmicamente. A un certo punto, io bagno lo stesso esofago con un poco di soluzione diluita (1:10000) di nitrato di veratrina: ecco che il preparato esofageo s'accorcia enormemente; e accorciato rimane per tempo lunghissimo, sopra la linea della tonicità media, pur continuando a contrarsi ritmicamente. Si può domandare: 1) L'azione dell'adrenalina e della veratrina si esercita sulle strutture gangliari o sulle cellule muscolari del preparato esofageo? 2) Essendo noto che le cellule muscolari sono costituite di fibrille lisce immerse in una grande massa di sarcoplasma, può essere sostenibile l'ipotesi che, mentre le contrazioni ritmiche siano da attribuirsi alle fibrille, su qualunque linea di tonicità esse sono eseguite, il tono invece del preparato, medio alto o basso, e il mantenimento di esso tono spettino, come funzione propria, al sarcoplasma? Un altro esempio. Ecco due muscoli gastrocnemii, uno di Rana esculenta, magari più lungo e più grosso, un altro di Bufo vulgaris, più corto e più sottile. Sospesi a due leve, io li stimolo con due scosse di chiusura o d'apertura di corrente indotta, dell'identica intensità. Il gastrocnemio di rana registra una curva di contrazione, costituita di due branche, una ascendente e l'altra discendente che segue subito

alla prima, il muscolo tornando rapidamente alla lunghezza primitiva. Il gastrocnemio di rospo, invece, registra una linea ascendente, ma, quando è all'apice della curva, invece di rilassarsi, di allungarsi tornando alla forma primitiva, continua a rimanere per lungo tempo in uno stato di fortissimo accorciamento, ancorchè esso non riceva altri stimoli. Il fenomeno descritto nel gastrocnemio di rospo, e che può osservarsi anche in quello di rana, ma assai più difficilmente e mai tanto cospicuo, dicesi „contrattura fisiologica". Esso può essere provocato, in muscoli che non lo presentino, mediante la veratrina o qualche altro veleno. Ora si domanda: la contrazione rapida è eseguita dalla stessa sostanza che compie la contrazione lenta e durevole? È possibile ammettere che piuttosto la prima sia dovuta alle fibrille striate degli elementi muscolari, e la seconda al sarcoplasma?

I fatti da me osservati nel seno venoso e negli atrii di Emys europaea fanno sorgere nella mente le seguenti considerazioni generali.

1) Circa l'origine, muscolare o nervosa, degli eccitamenti automatici, se si ammette la natura neurogena di essi, è necessario anche ammettere, o che esistano due distinti centri gangliari nervosi nelle pareti del seno e degli atrii, uno per le cellule miocardiche striate e un altro per le cellule lisce, e bisognerebbe dimostrarli; o che una stessa specie di cellule gangliari sia capace di emettere simultaneamente eccitamenti di duplice ritmo, alcuni più frequenti, altri meno. Io non conosco centri nervosi, cioè cellule gangliari, capaci di far ciò: sarebbe questo il primo esempio.

Se non che, voglio io quì accennare a una „questione pregiudiziale". È giustificata l'opinione generalissima che le strutture nervose gangliari (nessuno più crede che le fibre nervose siano capaci di generare eccitamenti) siano sede d'origine di eccitamenti automatici?

Tutti i „centri automatici" sono centri o di riflessione o di trasformazione di eccitamenti, e tutto il sistema nervoso, periferico e centrale, ha massimamente sviluppate tre proprietà funzionali: la eccitabilità, il potere di rapida propagazione degli eccitamenti, e la capacità d'immagazzinare stimmate di eccitamenti trascorsi. Questa ultima proprietà, sviluppatissima nei centri gangliari, è la causa principale del simulato automatismo, dell'apparente „spontaneità" delle scariche emananti dai medesimi.

Esistono inoltre plasmi contrattili che non debbono i loro movimenti ad eccitamenti originatisi in centri nervosi intrinseci, e basti

rammentare il cuore embrionale al primissimo stadio di sua attività. Questo ci offre un esempio tipico di automatismo miogeno, cioè della capacità delle cellule muscolari di compiere movimenti in conseguenza di mutazioni chimiche in esse determinate da fattori per ora sconosciuti.

Ma col progredire dello sviluppo individuale e filogenetico, in alcuni organi muscolari pur conservandosi l'automatismo eccitativo-motorio, questo s'arricchisce d'un apparecchio nervoso complicato, che può essere di regolazione, di controllo, di adattamento, di coordinazione, ma non può esser considerato come sede d'origine degli eccitamenti, se questi, con gli effetti noti, appaiono prima di lui nell'organo embrionale, e con caratteri essenzialmente identici a quelli che poi si riscontrano nell'organo adulto. Altri organi muscolari perdono completamente l'originario automatismo, divenendo semplici strumenti di lavoro sotto l'influenza degli apparecchi nervosi: questi sono i muscoli striati del corpo.

Similmente, l'automatismo dell'attività metabolica, proprio di tutti i protoplasmi viventi, diviene secrezione comandata dai centri nervosi, ma essenzialmente sempre di natura riflessa, nelle cellule ghiandolari differenziate.

Ogni protoplasma vivente è caratterizzato dalle due fasi anabolica e catabolica del proprio intimo metabolismo. In alcuni protoplasmi, quelle due fasi sono accompagnate da trasformazione in energia meccanica (energia di forma ecc.) dell'energia chimica in essi adunata, e questo è l'automatismo motorio vero; in altri, le due fasi si svolgono d'ordinario silenziosamente, senza effetti meccanici cospicui; i quali appariscono solo quando un eccitamento giunge per i nervi a intensificare una delle due fasi del metabolismo; e se questa è la catabolica, ammettiamo con effetto di trasformazione d'energia chimica in energia meccanica e calore, nel sistema differenziatosi a punto per tale effetto.

2) Circa all'origine del tono, negli organi separati dal corpo, o quando è distrutto l'asse cerebro-spinale dell'animale, evidentemente non può trattarsi di tono riflesso centrale; il tono dev'essere d'origine periferica; e propriamente o di natura neurogena (gangli e fibre delle pareti stesse dell'organo), o di natura miogena. La maggior parte degli autori[1]) tiene per fermo che il tono muscolare è d'origine

1) Consulta: W. Biedermann, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. I. Die peristaltischen Bewegungen der Würmer und der Tonus glatter Muskeln. Pflügers Arch., Bd. 102, 1904, p. 475. R. Magnus, Die Beziehungen des Darmnervensystems zur Darmbewegung. Pflügers Arch., Bd. 102, 1904, p. 349.

riflessa, o centrale o periferica, e che in questo secondo caso sono i gangli periferici quelli che fanno da centri di riflessione. Niuno accenna alla possibilità dell'esistenza d'un tono di natura miogena, o più generalmente d'un tono proprio dei protoplasmi contrattili, indipendente dagli apparati nervosi centrali o periferici.

Teoricamente, a me pare che, se le cellule contrattili sono sede di un trofismo proprio, a questo trofismo debba essere intimamente connesso uno stato di tonicità, che potrebbe dirsi „trofotonicità“, e corrisponderebbe in parte al „biotono“ di VERWORN; questo, pur essendo autogeno e dipendente solo dal metabolismo dei rispettivi elementi cellulari, può subire aumenti e diminuzioni dipendenti da influenze nervose riflesse. Il „biotono“ di cui parlo, deve manifestarsi con uno stato di debole accorciamento durevole delle strutture muscolari, che cessa con la morte delle medesime.

Sperimentalmente, dalle ricerche dello stesso MAGNUS [1]) e da altre mie [2]), non che da quelle di ELLIOT [3]) resulta che, per citare un solo esempio, l'adrenalina deprime il tono della muscolatura intestinale (del cane, gatto o coniglio ecc.) agendo, probabilmente, sugli elementi contrattili e sulle giunzioni neuro-muscolari, non sulle cellule nervose gangliari, che pure in gran numero si trovano nella parete dell'intestino. Infatti, la tonaca muscolare circolare dell'intestino del gatto, separata tanto dalla muscolare esterna quanto dalla sottomucosa e dalla mucosa, sebbene non eseguisca più movimenti automatici (secondo R. MAGNUS), trattata con adrenalina s'allunga, presentando quella depressione del tono che caratterizza l'azione dei preparati surrenali sull'intestino dei mammiferi. Or questo tono che scompare non può essere dunque se non d'origine muscolare, il preparato essendo privo del plesso di AUERBACH e del plesso di MEISSNER; con che è dimostrata anche l'esistenza d'un tono di natura miogena.

La veratrina in dose piccolissima provoca nei muscoli rossi di Bufo vulgaris una cospicua contrattura (accorciamento tonico), durante la quale i muscoli rimangono eccitabili [4]), e l'azione del-

1) R. MAGNUS, Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. PFLÜGERS Arch., Bd. 108, 1905, p. 1.

2) FIL. BOTTAZZI e FR. COSTANZI, Nuove ricerche sull'azione dell'adrenalina (CLIN) e della Paraganglina (VASSALE) ecc. Il Tommasi, Anno 1, 1906, No. 1, p. 5.

3) Loc. cit.

4) FIL. BOTTAZZI, Ueber die Wirkung des Veratrins ecc. Arch. für Anat. und Physiol., 1901, p. 385. Ved. Taf. 10, Fig. 11.

l'alcaloide si esercita certamente sulla sostanza muscolare, perchè l'effetto si osserva egualmente in muscoli separati dal corpo di animali fortemente curarizzati. L'atropina, invece, deprime il tono dei muscoli striati di Bufo[1]).

Si comprende che in strutture muscolari, le quali in condizioni normali presentano un tono autogeno poco sviluppato, siano assai più cospicui e più facili a provocare gli aumenti che le diminuzioni del tono. Ma, per compenso, i muscoli striati sono i soli privi assolutamente di cellule gangliari; onde, per quanto piccoli siano gli effetti tonici in essi provocati, hanno tuttavia per noi maggior valore di quelli che presentano i muscoli lisci o il miocardio.

Per queste ed altre ragioni, che potrei allegare utilizzando le numerose conoscenze che ormai sono state acquistate nel campo della fisiologia del miocardio, mi pare che non si possa negare l'esistenza d'un tono muscolare di natura miogena, intimamente connesso col metabolismo della sostanza muscolare, e che può essere aumentato o inibito da agenti esercitanti la loro influenza sia direttamente sulle cellule o fibre muscolari, sia sugli apparati nervosi centrali o periferici, coi quali normalmente le strutture muscolari sono connesse.

Ma se si ammette l'esistenza d'un tono di natura miogena dipendente dal metabolismo normale degli elementi contrattili, cioè uno stato medio di debole accorciamento inerente al trofismo di essi, non si comprende perchè debba assolutamente negarsi che, corrispondentemente alle due opposte fasi del metabolismo di certe strutture contrattili, le rispettive mutazioni chimiche in queste svolgentisi possano avere una manifestazione visibile nella contrazione e nel successivo rilassamento dell'organo contrattile.

La differenza fra gli organi dotati e quelli privi di movimenti automatici consisterebbe allora in ciò, che nei primi (cuore, certi organi fatti di musculatura liscia) l'energia chimica si trasforma in energia meccanica sotto l'influenza di agenti acceleratori intrinseci, mentre nei secondi (muscoli striati) siffatta trasformazione automatica è minima, tanto che noi la teniamo praticamente come eguale a zero, e non avviene normalmente se non sotto l'influenza di agenti acceleratori estrinseci (impulsi nervei). Gli organi del movimento automatico però hanno bisogno di apparecchi di regolazione, di coordinazione:

1) Fil. Bottazzi, Ricerche sulla genesi del tetano muscolare. Atti della Società Ligustica di Scienze naturali, Vol. 15, 1904; Archiv. ital. de Biol., T. 42, 1904, p. 169.

questi sono gli ordegni nervosi centrali e periferici, onde sono dotati; ordegni che, per altro, non fanno nemmeno difetto ai muscoli striati, come resulta dalle delicate connessioni di questi coi centri mediante fibre centripete iniziantisi nei numerosi e svariati organi recettori muscolari.

Se i movimenti muscolari sono l'espressione d'una trasformazione d'energia chimica in energia meccanica (oltre che in energia calorica ecc.); se la trasformazione detta è una proprietà intrinseca della sostanza vivente, specialmente differenziatasi nelle strutture muscolari; e se la trasformazione è un processo che viene accelerato o ritardato da speciali agenti chimico-fisici; non è men vero che il processo decorre anche di per sè, e che gli agenti modificatori possano essere intrinseci o estrinseci.

Ritornando ora al problema della natura miogena o neurogena dei movimenti del cuore, dell'intestino ecc., mi pare che esso non possa esser risoluto che in uno dei due seguenti modi.

1) Bisognerrebbe dimostrare l'esistenza d'un organo contrattile il quale eseguisca movimenti automatici finchè conservi i suoi apparecchi gangliari, distrutti o tolti i quali esso rimanga immobile.

Tale dimostrazione crede d'aver dato R. MAGNUS: l'intestino del gatto, privato della muscolare esterna e insieme con questa del plesso di AUERBACH, cessa di muoversi per sempre, pur rimanendo eccitabile; dunque, il plesso di AUERBACH, dice MAGNUS, è la sede d'origine degl'impulsi determinanti le contrazioni intestinali.

E pure l'esperimento di MAGNUS non ha maggior valore probativo di quello consistente nella separazione della „punta di cuore“ dagli atrii e dal seno venoso. Come questi, la tonaca muscolare esterna dell'intestino continua a contrarsi automaticamente; come la „punta di cuore“, le tonache interne dell'intestino cessano di muoversi.

MAGNUS dice: ciò avviene, perchè il plesso di AUERBACH, sede d'origine degli eccitamenti automatici, rimane alla muscolare esterna; similmente la „punta di cuore“ rimarrebbe immobile perchè i gangli sono rimasti all'altra metà del cuore.

Ma, come i miogenisti ammettono che gli eccitamenti automatici si generino nel segmento venoso del cuore, e propriamente in cellule miocardiche conservanti le proprietà automatiche del cuore embrionale, così anche può credersi che la muscolare esterna sia la sede d'origine degli eccitamenti automatici determinanti i movimenti peristaltici dell'intestino intero.

L'intestino è un organo, come lo è il cuore; la separazione della

muscolare esterna con la sierosa dalla muscolare interna e mucosa non è un'operazione meno grave della separazione della „punta" dal resto del cuore.

Inoltre si può aggiungere, per abbattere il pregiudizio che, là dove esistono cellule nervose, sono esse, e non le cellule muscolari, la sede d'origine degli eccitamenti automatici, che la „punta di cuore" e la parete intestinale privata della muscolare esterna col plesso di Auerbach contengono ancora cellule dette nervose, e pure non eseguiscono movimenti automatici.

D'altro canto, nulla provano, relativamente alla questione che trattiamo, gli esperimenti fatti negli animali inferiori (Sipunculi, Echinidi ecc.), perchè i movimenti che in alcuni organi contrattili di essi vengono soppressi coll'asportazione di certi gangli, non corrispondono ai movimenti automatici del cuore, dell'intestino ecc., nè quei gangli corrispondono ai gangli intrinseci di questi organi viscerali. Quei movimenti corrispondono piuttosto ai movimenti riflessi o „volontari" dei muscoli scheletrici, dei muscoli respiratorii ecc., e i gangli ai centri nervosi degli animali superiori. In ambedue questi casi, la soppressione degli apparati nervosi ha per conseguenza l'abolizione dei movimenti.

2) Ovvero bisognerebbe dimostrare l'esistenza di un organo contrattile il quale, pur essendo privo di cellule nervose gangliari, eseguisca movimenti automatici!

È inutile allegare esempi tratti dalla fisiologia embrionale o da quella degli organismi inferiori. Il cuore embrionale al primissimo stadio del suo sviluppo, e altre strutture contrattili automaticamente, sebbene prive di cellule gangliari, non hanno valore per i neurogenisti.

Quanto agli animali adulti superiori, Fletcher [1]) e poi de Zilwa [2]) credettero d'aver trovato nel M. retractor penis l'organo ideale che, pur essendo privo di cellule gangliari, eseguisce movimenti automatici.

Ma recentemente io ho potuto dimostrare [3]) che anche quel muscolo contiene nel suo interno cellule nervose gangliari disseminate fra i fasci muscolari.

Per ora non rimangono, quindi, che gli esperimenti sui muscoli

---

1) W. M. Fletcher, Preliminary note on the motor and inibit. nerve-endings in smooth muscle. Journ. of Physiol., Vol. 22, 1898, p. XXXVII.

2) Lucian A. E. de Zilwa, Some contributions to the physiology of unstriated muscle. Journ. of Physiol., Vol. 27, p. 200.

3) Mouvements automatiques ecc. Loc. cit.

striati, specie quelli di Santesson ei miei, secondo i quali esperimenti muscoli di Rana e di Bufo, sottoposti all'azione di quantità piccolissima di veratrina, eseguiscono per molte ore consecutive movimenti automatici che somigliano a quelli dei muscoli lisci.

Si può obiettare che la veratrina, in dose piccolissima, eleva talmente l'eccitabilità della sostanza muscolare, che stimoli (tensori, termici ecc.), altrimenti inefficaci, diventerebbero atti a provocare contrazioni talora molto cospicue, anche in muscoli separati dal corpo e tenuti immersi in liquido di Ringer, a temperatura costante ecc.

Si potrebbe però anche rispondere che quelle condizioni, nelle quali la veratrina mette gli elementi contrattili d'un gastrocnemio di Bufo, siano naturalmente date, o meglio siano state naturalmente raggiunte da certi altri elementi contrattili durante la loro differenziazione fisiologica.

Comunque sia, d'un'illusione bisognerebbe che i fisiologi si liberassero, ed è questa: che con lo spostare la sede di origine degli eccitamenti detti automatici dagli elementi muscolari agli elementi nervosi gangliari si spieghi il modo di generarsi di tali eccitamenti.

L'automatismo va inteso, secondo me, nel seguente modo.

La sostanza vivente è sede del metabolismo. Ogni processo metabolico resulta da mutazioni chimiche antagoniste: integrative e disintegrative o anaboliche e cataboliche; e decorre, per sè stesso, con una velocità generalmente assai piccola; ma questa può subire, e subisce accelerazioni e ritardi, sotto l'influenza di agenti modificatori.

Esistono organi, nei quali non avvengono „spontaneamente" tali accelerazioni o ritardi, ma queste modificazioni vi sono determinate da stimoli provenienti dall'esterno. In tali condizioni si trovano i muscoli striati, i quali sono provocati a contrarsi da eccitamenti trascorrenti per i nervi motori. In che maniera gli eccitamenti nervei determinino accelerazione del processo catabolico nei muscoli, noi non sappiamo. Certo è che le corrispondenti contrazioni, appunto perchè sono provocate da agenti estrinseci, noi non le chiamiamo automatiche ma riflesse o „volontarie".

Vi sono altri organi, invece, nei quali le contrazioni sono provocate da agenti intrinseci, inerenti alle stesse cellule contrattili. Il meccanismo dell'accelerazione ritmica del processo metabolico potrebbe magari essere identico nell'uno come nell'altro caso. L'unica differenza sarebbe che in questi organi, che perciò diciamo automatici, gli agenti acceleratori sono già nell'organo che si contrae, vale a dire in alcuni elementi morfologici di esso; mentre in quegli altri organi gli agenti acceleratori o provengono dall'esterno, o, pur tro-

vandosi in situ, hanno bisogno d'essere attivati da impulsi estrinseci, che sarebbero gli impulsi nervei.

Niuna prova sicura però esiste, che la sorgente dei supposti agenti ritmicamente acceleratori del processo catabolico, negli elementi contrattili del cuore e degli altri organi automatici degli animali superiori, siano i gangli nervosi in questi organi situati, perchè negli esperimenti fatti sul cuore e sull'intestino non sono stati asportati solamente i gangli, ma è stato mutilato l'organo stesso, il quale in condizioni naturali non funziona per parti distinte ma unitariamente.

Esistono invece due prove a sostegno della natura miogena di certi movimenti automatici. La prima ci è offerta dal cuore embrionale del pollo, la cui funzione è già differenziata nei suoi punti fondamentali in una epoca in cui l'organo non presenta tracce di gangli nervosi.

L'altra l'abbiamo in quei muscoli striati i quali, posti in condizioni particolari, eseguiscono movimenti rapidi e lenti, cioè scosse e contrazioni toniche, indipendentemente da ogni specie di cellule gangliari.

Spiegazione delle tavole.

Tavola 7.

Tracciati dell'atrio destro d'un cuore di Emys europaea, registrati per molte ore consecutive.

Il tracciato inferiore 1) è precedente agli altri due; che si seguono in ordine di tempo, il 2) essendo precedente al 3).

Come si vede, da principio le contrazioni toniche sono vigorose e accennano al fenomeno dalla sovrapposizione, ma anche gagliarde sono le contrazioni sistoliche dell'atrio. Poi man mano queste si rarefanno e finiscono per scomparire del tutto; allora il tracciato presenta sole contrazioni toniche tipiche. Mi è impossibile dire, perchè le sistoli cessarono; in altri casi, cessano prima le oscillazioni del tono.

Nel tracciato 1) si vede prima l'effetto tonotropo negativo della stimolazione del simpatico destro, poi gli effetti di due successive stimolazioni del vago destro. Nel tracciato 2) il simpatico fu stimolato due volte: si ottenne, come effetto, una depressione del tono e una minore ampiezza delle oscillazioni, non l'abolizione di queste. — 3 maggio 1904. Temperatura: 19°,5. Tempo: 3".

Tavola 8.

Tracciati di atrio destro separato dal cuore (*A. d. sep.*) e di Sinus venosus (*Sin. ven.*) di uno stesso cuore di Emys europaea.

Ogni tracciato porta l'indicazione della parte di cuore, da cui fu scritto. In diversi punti dei tracciati sono indicati i momenti in cui si fa agire l'anidride carbonica o l'aria pura o l'ossigeno. Il seno venoso era sospeso nell'aria; l'atrio era sospeso in sangue diluito; al primo i gas giungevano nell'aria che lo circondava; al secondo per mezzo del liquido, a traverso il quale li si faceva gorgogliare. Come si vede, sono tre coppie di tracciati, e in ciascuna coppia il tracciato del seno è inferiore a quello dell'atrio. — 26 maggio 1904. Temperatura: 23°,5. Tempo: 3".

Tavola 9.

Fig. 1. Sezione trasversale dell'atrio destro d'un cuore di Emys europaea. Fissazione con sublimato. Colorazione con ematossilina ferrica ed eritrosina. Pic-

colo ingrandimento: Zeiss, Oc. 1, Obj. AA.: *a* pericardio; *b* sezione trasversa di fasci muscolari striati; *c* sezione longitudinale di cellule muscolari lisce; *d* sezione trasversa e obliqua di cellule muscolari lisce; *e* sezione longitudinale di fasci muscolari striati. Come si vede, la muscolatura striata si trova alla periferia, sotto il pericardio, e la muscolatura liscia nella parte interna della parete atriale, sotto l'endocardio.

Fig. 2. Sezione longitudinale di una Vena hepatica. Fissazione e colorazione, idem. Ingrandimento: Zeiss, Oc. 4, Obj. DD: *a* cellule miocardiche striate viste in sezione longitudinale; *b* strato medio della parete vasale, costituito principalmente di tessuto connettivo, nel quale si veggono anche elementi muscolari, striati a sinistra, lisci a destra; *c* cellule muscolari lisce, viste in sezione longitudinale e obliqua. La parte sinistra della figura, contenente elementi striati, corrisponde alla tunica esterna; la parte destra, contenente elementi lisci, corrisponde alla tunica interna. Più a destra, ancora, si veggono corpuscoli rossi (lume vasale).

Fig. 3. Sezione della parete atriale. Fissazione e colorazione, idem. Ingrandimento: Zeiss, Oc. 4, Obj. DD: *a* tessuto connettivo interstiziale; *b* sezione obliqua di un fascio muscolare striato; *c* sezione trasversale di cellule miocardiche striate; *d* sezione longitudinale di cellule miocardiche striate; *e* cellule muscolari lisce.

Fig. 4. Alcuni degli elementi muscolari delle figure precedenti visti a forte ingrandimento: Zeiss, Oc. 6, comp. Obj. imm. $^1/_{12}$: *a* cellule miocardiche striate viste in sezione longitudinale; *b* cellule atriali lisce, viste in sezione longitudinale; *c* cellule miocardiche striate viste in sezione trasversale e obliqua; *d* cellule miocardiche lisce, viste in sezione trasversale.

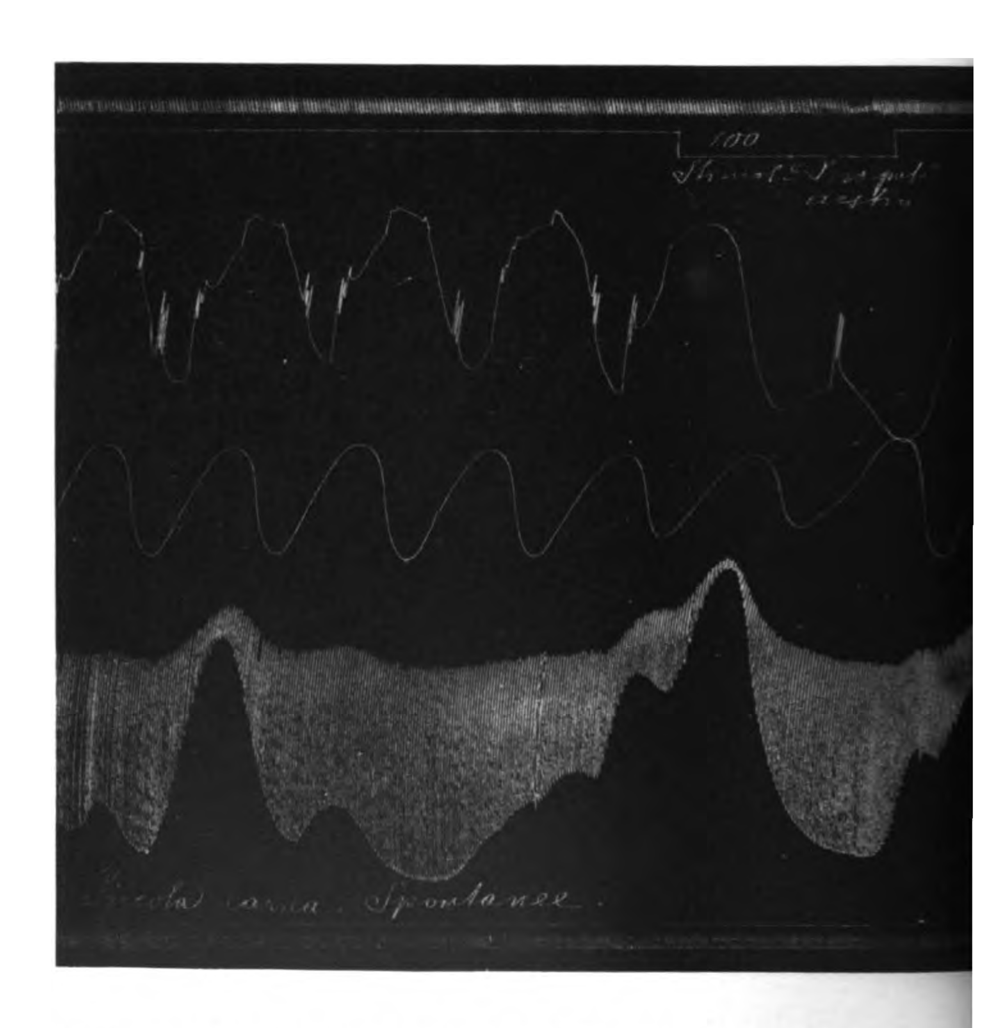
Tavola 10.

Atrio destro di Emys europaea.

1) In corrispondenza delle frecce agisce la soluzione 1:10000 di adrenalina; scompaiono le oscillazioni del tono, s'abbassa il tono generale dell'atrio, e aumentano di altezza le sistoli atriali.

2) Tracciato registrato qualche tempo (circa 2 ore) dopo che ha agito l'adrenalina. L'atrio è stato ripetutamente lavato (dall'esterno) con liquido di RINGER. Ricompariscono deboli oscillazioni del tono.

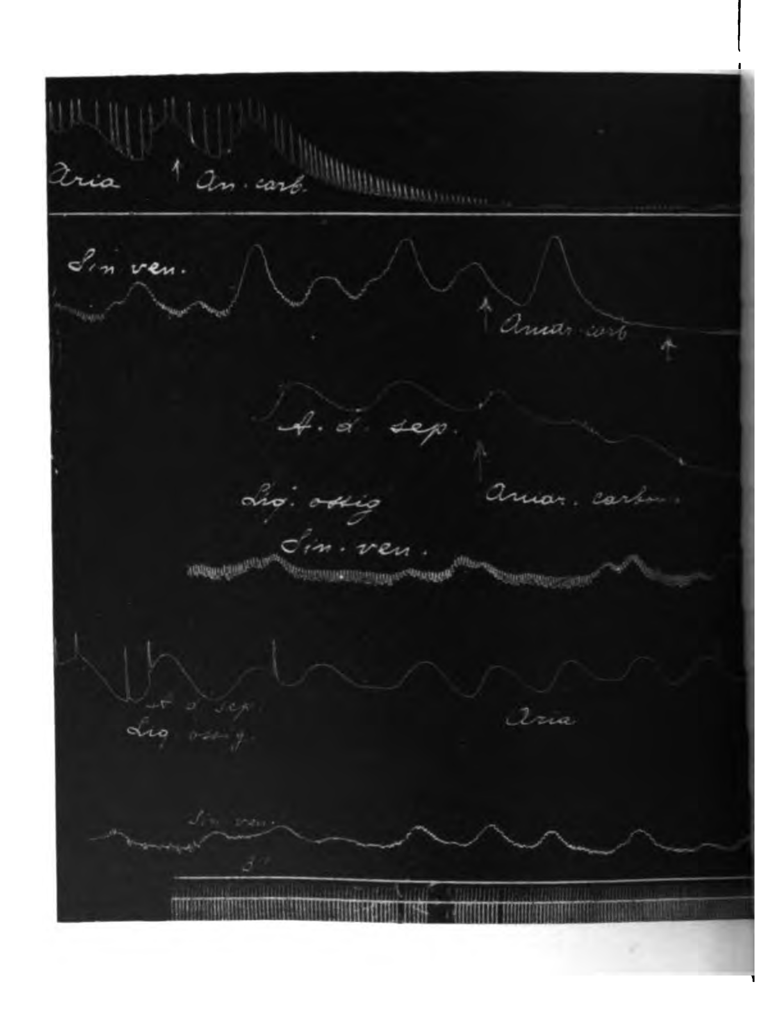
3) Azione del vago sull'atrio adrenalinizzato. Stimolazione massimale: un accumulatore, elettrodi di platino, distanza fra i rocchetti della slitta di DU BOIS-REYMOND: 5 cm. — Temperatura: 14° C. Tempo: 5". 10 decembre 1905.



F. Bottazzi, *Ricerche sulla muscolatura cardiale dell'Emys europaea.*

Zeitschri

F. Bott



F. Bottazzi, Ricerche sulla muscolatura cardiale dell'Emys europaea.

Zeitscl

F. Bo



Fig. 1.

C. Amau gez.

Verlag v. Gustav Fischer.

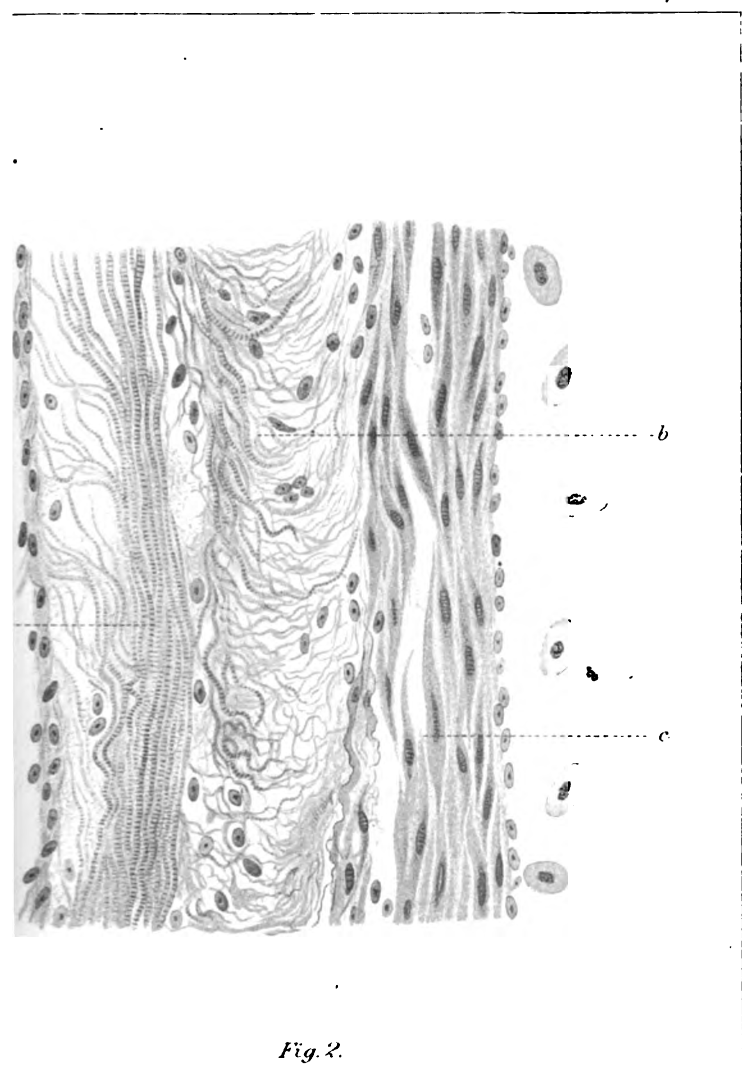


Fig. 2.

Ze

b-

0 Am

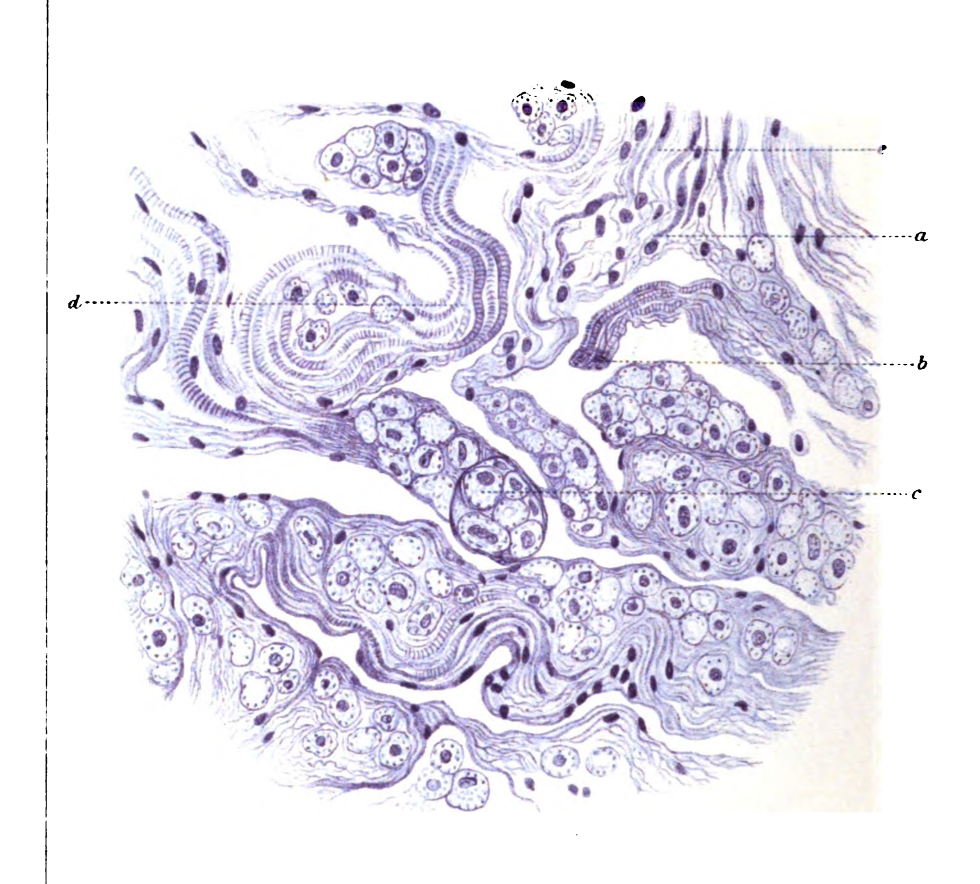


Fig. 3.

C. Amat. gez.

Verlag v. Gustav Fischer.

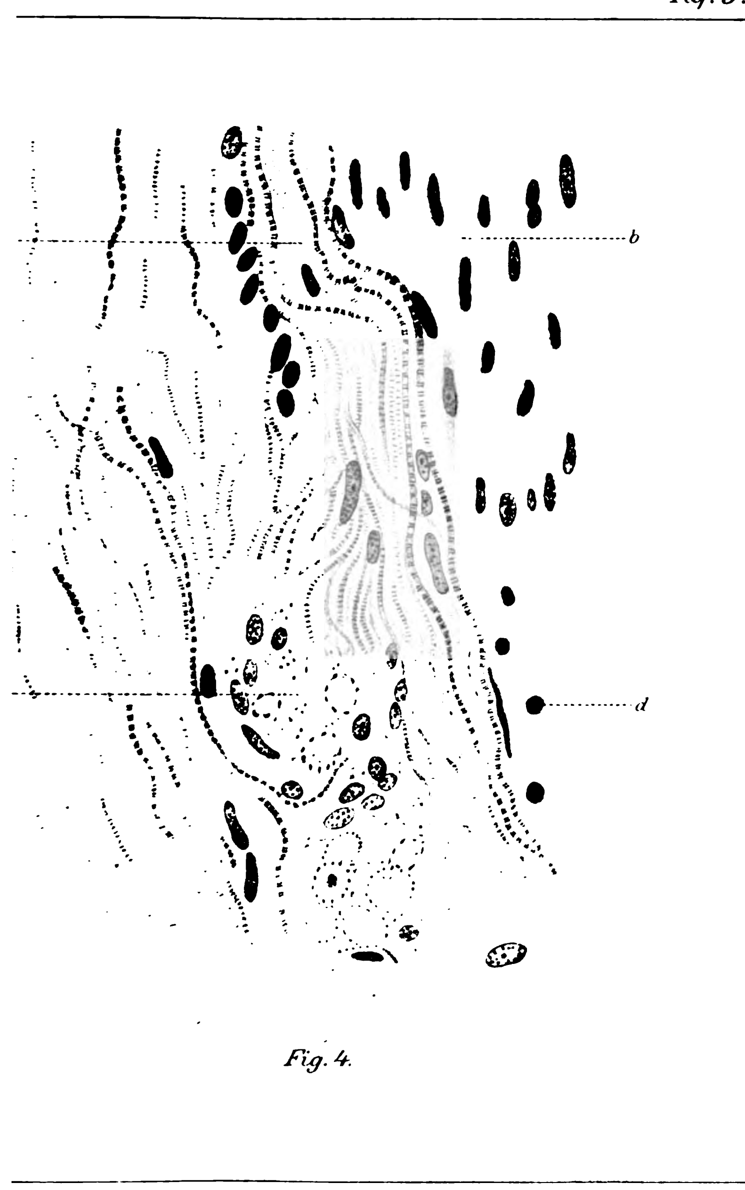
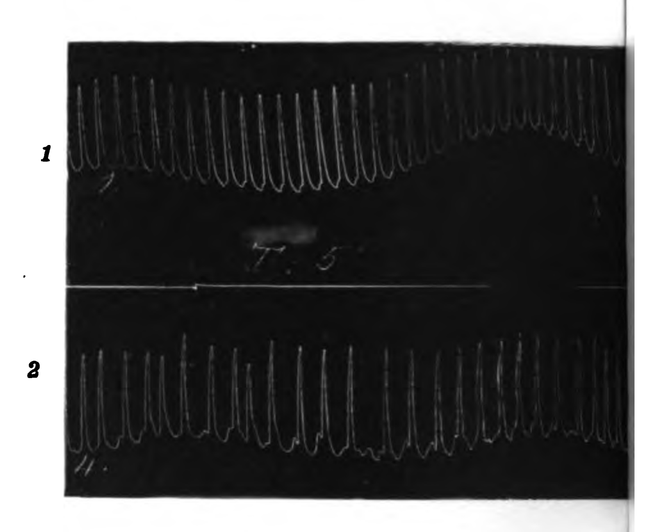


Fig. 4.

Zeit.

d.····

C Amat.



3

F. Bottazzi, Ricerche sulla muscolatura cardiale dell'Emys europaea.

Zeit

F. I

Der Einfluss verschiedener Narcotica, Gase und Salze auf die Schwimmgeschwindigkeit von Paramaecium.

Von Dr. med. H. NAGAI, Tokio.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Göttingen.)

Mit 1 Tafel und 2 Textabbildungen.

Die vorliegende Arbeit verfolgt den Zweck, die Schwimmgeschwindigkeit der Infusorien als Ausdruck ihrer Wimpertätigkeit quantitativ zu bestimmen und ihre Veränderungen unter dem Einfluß gewisser Reagentien, vor allen Dingen des Alkohols, zu ermitteln, um an der einzelnen Zelle einen Beitrag für die Frage zu liefern, ob der Alkohol in schwachen Dosen erregende Wirkungen zu erzeugen vermag.

I. Methodik.

Um eine quantitative Bestimmung der Schwimmgeschwindigkeit in zuverlässiger Weise ausführen zu können, ist es notwendig, daß die Schwimmbahn der Infusorien eine geradlinige ist. Das kann sehr einfach erreicht werden, indem man die Galvanotaxis der Infusorien benutzt. Als Versuchsobjekt diente Paramaecium. Ein einzelnes Individuum wurde auf einen Objektträger in eine kleine Glasrinne von 1,8 cm Länge und 0,3 cm Breite gebracht, die an beiden Schmalseiten durch zwei Leisten von porösem Ton abgeschlossen war. An die Tonleisten wurden die Pinsel von einem unpolarisierbaren Elektrodenpaar angelegt. An der Längsseite der

kleinen Kammer befand sich ein kleiner Papierstreifen mit Millimeterskala. In den Stromkreis war außer einem Schlüssel und einer POHLschen Wippe noch ein Milliampèremeter eingeschaltet, damit die Stromintensität andauernd kontrolliert werden konnte. Als die geeignetste Stromintensität wurde eine Intensität von 0,18 Milliampère verwendet. Nachdem das Kästchen mit Wasser gefüllt war, wurde aus einer Paramäcienkultur ein einzelnes Individuum mit einer Kapillarröhre isoliert und in die Kammer überführt. Nach Schließung des Stromes beginnt das geradlinige galvanotaktische Schwimmen bei der angegebenen Stromintensität. Ist das Paramaecium dabei am einen Ende der Kammer angelangt, so wird der Strom gewendet, so daß das Paramaecium wieder geradlinig zurückschwimmt. Dabei kann man auf dunklem Grunde mittels der Lupe die Bewegung des Tieres leicht verfolgen.

Zur Messung der Schwimmgeschwindigkeit wurde ein Metronom benutzt, das genau jede halbe Sekunde einen Schlag ausführte. Während die Bewegung des Paramaeciums über eine bestimmte, an der Skala der Kammer festgestellte Strecke hin stattfand, wurden die Schläge des Metronoms gezählt und notiert. Dann wurde der Strom gewendet und die für die Zurücklegung der gleichen Strecke erforderliche Zeit wiederum gemessen und so fort mehrmals hintereinander.

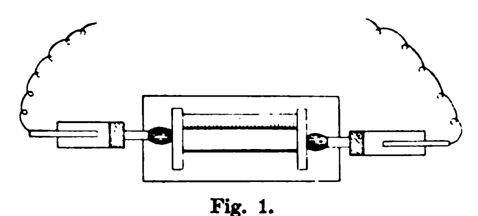


Fig. 1.

Die Methode hat den Vorteil, daß die sämtlichen Messungen eines Versuches an demselben Individuum gemacht werden.

Störend kann nur gelegentlich die Thigmotaxis der Infusorien sich bemerkbar machen. Aus früheren Untersuchungen von VERWORN, JENNINGS u. A. ist es bekannt, daß thigmotaktisch stillliegende Paramäcien auf galvanische Reize außerordentlich schwer reagieren. Geht daher während eines Versuches ein Individuum plötzlich in die thigmotaktische Ruhelage über, wie das bisweilen geschieht, so ist es am besten, den Strom zu öffnen und zu warten bis es von selbst wieder zum freien Schwimmen übergeht. Ein Aufscheuchen durch mechanische Berührung, etwa mit einer Nadel, würde leicht eine Fehlerquelle in den Versuch bringen, indem es die Wimperbewegung erregen und so die Schwimmgeschwindigkeit verändern könnte.

II. Veränderung der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit unter dem Einfluß von Narcoticis.

Es ist nicht nur theoretisch sehr interessant, sondern auch praktisch wichtig, die viel umstrittene Frage zu entscheiden, ob im Beginn der Narkose ein Erregungsstadium vorhanden ist oder nicht. Die Meinungen der verschiedenen Autoren gehen bekanntlich immer noch sehr auseinander. Mir schien es daher durchaus wünschenswert, diese Frage am einzelligen Organismus zu prüfen, wo wir die einfachsten Verhältnisse haben. Von diesem Gesichtspunkte aus benutzte ich als Versuchsmaterial das Paramaecium, dessen galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit im normalen und im narkotisierten Zustande in Vergleich gestellt wurde.

Zuerst wird das Kämmerchen mit Wasser gefüllt, ein einziges Paramaecium hineingebracht und ein kleiner Deckel[1]) darauf gelegt. Dann wird der Strom geschlossen und die Schwimmgeschwindigkeit, wie oben angegeben wurde, mehrmals gemessen. Alsdann nimmt man das Tier heraus und läßt dasselbe einige Minuten lang in einer mit Wasser gefüllten Uhrschale ausruhen. Während dieser Zeit saugt man das Wasser aus dem Kämmerchen heraus, tupft mit einem Stück Fließpapier oder entfetteter Watte alles im Kämmerchen noch zurückgebliebene Wasser vollständig ab und füllt das Kämmerchen von neuem mit der Alkohollösung von bekannter Konzentration. Darauf überführt man dasselbe Paramaecium, dessen galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit im normalen Zustand soeben gemessen worden ist, wiederum vorsichtig, ohne es zu reizen, in das Kämmerchen und mißt auf genau dieselbe Weise die Schwimmgeschwindigkeit in der Narkose. Es ergibt sich dann sofort die Tatsache, daß das Tier im Alkohol zunächst schnellere Geschwindigkeit zeigt als im Wasser, welche aber mit der Zeit allmählich abnimmt, bis schließlich das Tier unbeweglich wird. Dabei ist vorausgesetzt, daß die Konzentration des Alkohols gewisse Grenzen nicht überschreitet. Also könnte man wohl sagen: zunächst Erregung und dann Lähmung, wie folgende Tabelle als Beispiel zeigen mag:

---

1) Derselbe besteht aus einem Stück Deckglas, das gerade zwischen die beiden Tonstücke paßt. Beim Versuch mit der Alkohollösung ist der Gebrauch des Deckels unentbehrlich, um die Verdunstung des Alkohols zu verhüten.

Tabelle I.

Versuch XXII. 19. Aug. 1903. Zimmertemperatur 17,5° C.

Im Wasser			In 0,002 % Alkohol										
8	8	8	6	7	7	8	8	8	9	9	9	13	22
8	7	8	6	7	7,5	8	7	8,5	9	9,5	10	13	23
7	8	7	6	7	7	7,5	8	7,5	9	9	XX M.	14	26
8	8	8	7	7	7	8	X M.	9	9	9	10	14	27
8	7,5	8	6	6,5	7,5	7,5	8	8	XV M.	9	10	13	XXXV M.
8	8	7	6	7	7	8	7	8,5	9	9,5	10,5	15	
7	8	8	7	7	7	7,5	7	9	9	9,5	10	XXV M.	
8	7,5	7	6,5	6	8	8	8	8	9	9	11	15	
7	8	7	6,5	7	8	8	8	9	8,5	9	10	18	
8	7		7	V M.	7	7	7	8	9	10	11	17	
			7					9		9	11	19	
										10	12	XXX M.	

Der Zahlbuchstabe gibt die Zahl der Metronomschläge an, während das Tier eine 0,5 cm lange mittlere Strecke des Kämmerchens passierte. Das Metronom schlägt jede $^1/_2$ Sekunde einmal. V M., X M. etc. bezeichnet, daß gerade in diesem Moment von Beginn des Versuches 5 resp. 10 Minuten verstrichen sind.

Diese Bezeichnungen sind in allen anderen Beispielen die gleichen.

Bevor man indessen einen vorzeitigen Schluß zieht, sind noch verschiedene Momente zu berücksichtigen. Zunächst entsteht der Verdacht, daß die beobachtete Erregung die Folge einer mechanischen Reizung sein könnte.

Man könnte ja glauben, daß das Paramaecium beim Ein- und Aussaugen mit der feinen Pipette mechanisch gereizt und also die beobachtete Beschleunigung der Schwimmgeschwindigkeit nicht der eigentlichen Wirkung des Alkohols, sondern der beim Uebertragen entstandenen mechanischen Reizung zuzuschreiben sei. Um diesem Einwand zu begegnen, wurde der Versuch in folgender Weise modifiziert.

Zuerst mißt man die Schwimmgeschwindigkeit des Paramaeciums im Wasser. Sodann aber wird das Tier statt in Alkohol nochmals in Wasser gebracht und die Geschwindigkeit wieder gemessen. Wenn es bei den Erregungserscheinungen im obigen Beispiele sich lediglich um eine mechanische Reizung handelte, so müßte man erwarten, daß nach dieser Manipulation nicht nur in Alkohollösung, sondern auch im Wasser die Beschleunigung der Bewegung einträte.

Dies ist aber in Wirklichkeit nicht der Fall, wie die folgende Tabelle zeigt. Man kann den Versuch im Wasser, so oft man will, wiederholen, ohne dabei eine merkbare Veränderung der Geschwindigkeit zu beobachten. Nachdem man auf diese Weise festgestellt hat, daß die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit des gleichen Individuums im Wasser trotz mehrmaligen Umsetzens nahezu konstant bleibt, bringt man dasselbe in die Alkohollösung und findet nun jedesmal ausnahmslos eine Beschleunigung der Bewegung. Folgende Beispiele mögen diese Verhältnisse veranschaulichen:

Tabelle II.

Versuch XCIII. 13. Okt. Temperatur 18° C.

Im Wasser						In 0,005 % Alkohollösung		
1. Versuch			2. Versuch					
8	7,5	8	8	7,5	7	6	7	8
9	8	8	10	7	8	6,5	7	7
7	7	8	8	7	7	6	7,5	7
8	8	8	9,5	7	V M.	6	7	7,5
7,5	7	7,5	7,5	8		6,5	7	7,5
8	8	8	8,5	8		6	7	7
7,5	7,5	8	8,5	7		7	7,5	7
7,5	7,5	V M.	8,5	7		6	7	7
7,5	7		9	7,5		7	7	7
8	8		7	8,5		6	7	V M.
8	7		8	8		7	7	
Durchschnitt = 7,7			8,5	7		6	7	
			7,5			7		
			Durchschnitt = 7,7			6		
						Durchschnitt = 6,8		

Es verhält sich also die Geschwindigkeit im Alkohol zu der Geschwindigkeit im Wasser wie 7,7 : 6,8 = 1,13.

Das Verhältnis zwischen Geschwindigkeit im Alkohol und Geschwindigkeit im Wasser bezeichne ich bequemlichkeitshalber als den Geschwindigkeitskoeffizienten (s. Tabelle III auf S. 200).

Die Geschwindigkeit in Alkohol verhält sich zur Geschwindigkeit in Wasser wie 8,0 : 7,0. Der Geschwindigkeitskoeffizient ist also = 1,14.

Diese beiden Beispiele mögen an Stelle vieler hier genügen.

Daß der Alkohol in bestimmter Konzentration bei Beginn auf Paramaecium erregend wirkt, ist also außer Zweifel. Um aber jede geringste Möglichkeit einer mechanischen Reizung auszuschließen und mit voller Sicherheit ein reines Resultat zu gewinnen, habe ich folgende Versuchsanordnung angestellt.

Tabelle III.

Versuch XCIX. 15. Okt. 18° C.

Im Wasser				In 0,01 % Alkohol-lösung	
1. Versuch		2. Versuch			
8	8	8,5	8	7	7
9	8	9,5	8,5	7	8
8,5	8	8	8	7,5	7
8	8	8,5	7,5	6	7
8	9	8	8	7	7
8	8,5	8	7,5	6	8
8	8	8	8	7	7
8	8	8	V M.	6	8
8	V M.	8		6,5	7
8		8		7	7
8		7,5		7	V M.
8		8		6,5	
8		7,5		8	
Durchschnitt = 8,0		8		6,5	
		Durchschnitt = 8,0		7	
				Durchschnitt = 7,0	

Eine 2 cm hohe runde Glaskammer von 6 cm Durchmesser, oben mit einer großen Oeffnung zum Ein- und Ausheben des schon erwähnten Kämmerchens und außerdem mit zwei nach innen konvergierenden Gängen zur Einführung zweier Pinselelektroden versehen, bildet einen geschlossenen Raum, in dem das Tier narkotisiert werden kann. Die Kammer besitzt außerdem einen Ein- und Ausführungsgang für die mit Narkosedampf gemischte Luft. Nachdem man durch die große Oeffnung das oben erwähnte, aus Glasrinne und Tonstück bestehende Kämmerchen in die Kammer hineingebracht und durch die konvergierenden Gänge hindurch beide mit einem Gummimantel versehene Pinselelektroden luftdicht eingeführt hat, derart, daß die Spitze des Pinsels gerade das Tonstück berührt, und nachdem man das Ganze, wie oben angegeben, in einen Stromkreis eingeschaltet hat, setzt man in das mit Wasser gefüllte Kämmerchen ein Paramaecium, schließt die große Oeffnung mit dem Glasdeckel und mißt

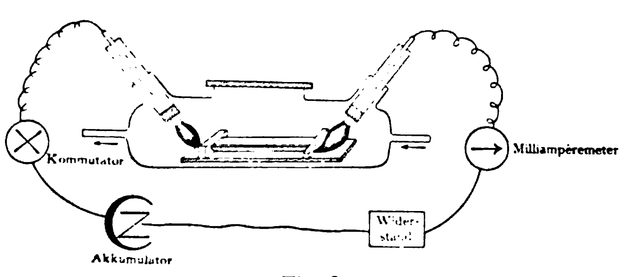


Fig. 2.

zunächst unter dem Zutritt der Luft die Schwimmgeschwindigkeit des betreffenden Tieres. Indem man auf diese Weise die Geschwindigkeit des Tieres genau beobachtet, leitet man nun die mit dem Narkosedampf gemischte Luft durch die Kammer. Unter diesen Versuchsbedingungen kann man jedesmal sofort eine deutliche Beschleunigung der Bewegung wahrnehmen, ohne daß dabei der geringste mechanische Reiz ausgeübt wäre.

Als Narcotica dienten Alkohol, Aether und Kohlensäure. Dabei ist hervorzuheben, daß sowohl die erregende als auch die lähmende Wirkung des Aethers viel stärker ist als die des Alkohols. Besonders interessant aber ist es, daß Kohlensäure zunächst äußerst energisch erregend und dann lähmend einwirkt. Meist genügt schon die Zuleitung von 5—10 Blasen Kohlensäure zur Kammer [1]), um eine deutliche Beschleunigung der Bewegung herbeizuführen. Etwas mehr Kohlensäure ruft von Anfang an starke Lähmungserscheinungen hervor. Daher konnte ich anfangs bei den Versuchen mit Kohlensäure nur Lähmung und keine Erregung wahrnehmen und ich war später erstaunt, zu sehen, eine wie feine Dosierung notwendig ist, um den wirklichen Sachverhalt kennen zu lernen. Paramaecium muß eine außerordentlich hohe Empfindlichkeit gegen Kohlensäure besitzen, da ja unter den gegebenen Bedingungen die Menge der Kohlensäure, welche in das Wasser hineindiffundiert, nur äußerst gering sein kann.

Was die Lähmungserscheinungen anbelangt, so darf hier nicht unerwähnt bleiben, daß dabei nicht nur die Schwimmgeschwindigkeit, sondern die Art und Weise der Schwimmbewegung Hand in Hand mit der Narkotisierung mehr oder weniger beeinflußt wird. Es geht nämlich allmählich die vorher im wesentlichen geradlinige Schwimmbahn mehr und mehr in eine spiralförmige über. Der Grund hierfür liegt vielleicht darin, daß die verschieden differenzierten Flimmerhaare des Körpers durch Narkose nicht gleichmäßig angegriffen werden. So besitzen z. B. die Cilien der Peristomgegend größere Widerstandsfähigkeit gegen Narkose, was unter dem Mikroskop leicht zu konstatieren ist. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß die Paramäcien, die im Wasser auf Stromwendung mit sofortiger Umkehr des Körpers reagieren, in narkotisiertem Zustande äußerst träge reagieren und manchmal erst nach 10 Sekunden sich zur Umkehr anschicken.

---

1) Um zu beweisen, daß es sich dabei allein um die Wirkung der Kohlensäure und nicht etwa um die Folge von Sauerstoffmangel, also um Erstickung, handelt, habe ich immer ein Gemisch von 4 Vol. CO_2 + 1 Vol. O_2 benutzt.

Die Erholung des narkotisierten Tieres kann man einfach dadurch erzielen, daß man das Narcoticum je nach dem Grad der Narkose längere oder kürzere Zeit durch einen Luftstrom vertreibt. Mit Aether geht das natürlich am leichtesten. Aus dem Erregungsstadium kann man daher auf diese Weise die beschleunigte Bewegung schnell auf den normalen Grad zurückführen und dann durch nochmalige Zuleitung von Aether von neuem eine Beschleunigung der Bewegung erzielen.

Bei Berücksichtigung dieser Tatsachen kann man nur den Schluß Verworns bestätigen, daß die Galvanotaxis als eine eigentümliche Reaktionserscheinung der lebendigen Organismen auf den elektrischen Strom und nicht als eine bloße kataphorische Wirkung des Stromes aufzufassen ist, wie einige Autoren[1]) geglaubt haben annehmen zu dürfen.

Zur Erläuterung des Gesagten mögen nunmehr folgende Tabellen dienen:

Tabelle IV.

Versuch mit Alkoholdampf. 5. Nov. Temp. 17° C.

In Luft: 8—8—8,5—8—9—8—8—9—8—9—8—8—9. Andauernde Zufuhr von Alkoholdampf: 8—7—7—6—7—6—7—7—6,5—7—6,5—7—7—7—7—7—7—6,5—7—7—7,5—8—8—8,5—8,5—9—8,5—8—8,5—8,5—9—8—9—9—8—9—8,5—8,5—8—8—9—8—9—9—10—9—9—9—8—9—9—9—9—10—8,5—9—9—9—9—9—9—9,5—9—9—9—10—9—10—10—10.

Tabelle V.

Versuch mit Aetherdampf. 28. Nov. Temp. 15° C.

In Luft: 9,5—9,5—9—9—9—9—8—8—9—9—9—8—8—8—8,5—8,5—9—9—9,5—9—9—9. Zufuhr von Aether ca. 50 Blasen: 7—6—6—6—7—6—7—7—7,5—8—8—8—9—9—10—10—10—11—12—11—11—13—13.

Tabelle VI.

Versuch mit Kohlensäure. 2. Dez. Temp. 15° C.

In Luft: 10—10—10—10—9,5—9—10—9—10—9—10—9. Zufuhr von Kohlensäure, ca. 10 Blasen: 7—6—6—6—5,5—6—7—8—9—8—9—9—9—8. Nochmalige Zufuhr von Kohlensäure ca. 30 Blasen: 12—12—13—15—14—16 . . . . . fast vollständige Lähmung.

Tabelle VII.

Erholungsversuch mit Aether. 13. Nov. Temp. 17° C.

In Luft: 10—11—10—8—9,5—10—11—10—9—10—9—9—9—9—9—10—9—10—9—8—8—10—9—9—10—8—9—10—9—10—9—9—10—9—8,5—10. Zufuhr von Aether, ca. 1 Minute lang: 8—8—7—8—6—6—7—7—6. Zufuhr eines raschen Luftstromes, ca. 10 Minuten lang: 9—8—9—10—8—9—10—9—9—10—8—9. [Nochmalige Zufuhr von Aether, ca. 50 Blasen: 6—7—8—7—6—7—8—8—7. Andauerndes Auswaschen mit einem Luftstrom: 8—8—9—10—9—8—8—9—8—10—9—8—10—9—9—10—10—9.

---

1) Birkoff, Untersuchungen über Galvanotaxis. Pflüg. Arch., Bd. 77, 1899.

In Luft: 8—9—8—8—8—9—8,5—8—9—8. Zufuhr von Aether, ca. 10 Minuten lang: 12—13—9,5—10—12—11—13—15—14—13—15—15—15—16—15. Auswaschen des Aethers mit dem Luftstrom: . . . . . (nach 10 Minuten) 14—12—13—12—13—13 . . . . . (nach 20 Minuten) 10—10,5—11—10—11—11—10 . . . . . (nach 30 Minuten) 10—11—10—11—11—10 . . . . . (nach 1 Stunde) 10—9—9—8,5—8—8—9—9—9—8—9—8,5—9—8.

Damit ist also nachgewiesen, daß die Narcotica bei Paramaecium im Beginn der Narkose eine Beschleunigung der Bewegung hervorrufen, die nicht als eine Folge mechanischer Reizung, sondern als eigentliche Wirkung der Narcotica aufzufassen ist.

Nun entsteht noch eine zweite Frage nach dem

III. Einfluß der Dauer und Intensität der Narkose.

Um dieser Frage näher zu treten, ist einerseits die Konzentration der angewandten Narcotica und andererseits die Dauer ihrer Einwirkung abzustufen. Es sind also, wenn der Einfluß der Narcotica in verschiedener Konzentration ermittelt werden soll, die Schwimmgeschwindigkeiten bei genau gleicher Narkosedauer zu vergleichen, und umgekehrt, wenn die Wirkung verschiedener Dauer geprüft werden soll, die Geschwindigkeiten bei immer gleicher Konzentration zu ermitteln. Zu diesem Zweck eignet sich der erwähnte Kammerversuch mit Narkosedampf wegen der Unmöglichkeit einer Regulierung der Konzentration selbstverständlich nicht. Ich habe daher die Versuche mit der Alkohollösung wiederholt.

Allerdings stößt man hier auf große Schwierigkeiten, da ja die Protozoen je nach den Kulturzuständen oder anderen noch unbekannten Bedingungen auf den gleichen Reiz manchmal intensiv sehr verschieden reagieren. Es hilft daher nur, daß man möglichst viele Fälle sammelt und dadurch die richtigen Werte gewinnt. Aus meinen mehr als 100 Versuchen bezüglich der verschiedenen Konzentration und Zeitdauer der Narkose konnte ich folgendes Facit ziehen.

a) Das Paramaecium besitzt so hohe Empfindlichkeit gegen Alkohol, daß selbst in 0,00001-proz. Lösung (d. h. in $\frac{1}{1\,000\,000}$-Verdünnung) die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit noch sicher beeinflußt wird.

b) Innerhalb gewisser Konzentration (0,1—0,00001-proz.) kann man immer bei Beginn der Narkose Erregungserscheinungen wahrnehmen. Bei zu starker Konzentration (1,0-proz.) dagegen entsteht von Anfang an eine bedeutende Lähmung.

c) Die durch Alkohol hervorgerufene Lähmung wächst nicht in gleichem Maße wie die Steigerung der Konzentration, sondern bis zu einem gewissen Grad geschieht dies äußerst langsam und dann tritt auf einmal eine hochgradige Lähmung ein. Die Linie, welche dieses Verhältnis graphisch darstellt, ist also keine gerade, sondern repräsentiert eine Kurve von der auf Taf. 11, Fig. 1 dargestellten Form.

d) Der Intensitätsverlauf der Lähmung bei gleicher Konzentration dagegen schreitet innerhalb gewisser Konzentrationsbreiten mit der Zeitdauer ungefähr proportional fort. Die Linie, welche die mittlere Geschwindigkeit in verschiedenen Zeitintervallen darstellt, läuft ungefähr geradlinig (siehe Taf. 11, Fig. 3). Es kommen allerdings auch Fälle vor, in welchen die Lähmung im Endstadium viel rascher geht als vorher (z. B. der Versuch in Tab. I).

Da bei allen oben erwähnten Versuchen das Tier 20—30 Minuten lang in der Flüssigkeit ununterbrochen hin und her schwimmen muß, so könnte man daran denken, daß dabei nicht nur die Wirkung der Narcotica, sondern auch die Ermüdung eine gewisse Rolle spielen könnte. Zwar sind bei Paramaecium bisher für die Wimperbewegung noch keine Ermüdungserscheinungen beschrieben worden, indessen mußte doch immerhin die Frage geprüft werden, ob selbst bei kurz dauernden Messungen der galvanischen Schwimmgeschwindigkeit die Ermüdungserscheinungen nicht doch schon berücksichtigt werden müssen.

Diese Frage ist sehr wichtig, weil, wenn selbst bei relativ kurzdauernden Messungen der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit wirklich schon Ermüdung entstehen sollte, der Wert der während der Narkose veränderten galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit als sicherer Ausdruck für die Wirkung des Narcoticums selbst nicht ohne weiteres betrachtet werden darf. Ich habe mich deshalb sehr sorgfältig mit der Frage beschäftigt und ließ mehr als einmal das Tier 40—60 Minuten lang im Wasser unter dem Einfluß des konstanten Stromes ununterbrochen hin und her schwimmen. Allein dabei konnte ich niemals eine merkbare Geschwindigkeitsveränderung eintreten sehen. Die Flimmerbewegung scheint unter dem Einfluß schwacher galvanischer Ströme auch für absehbare Zeit nicht zu ermüden. Man kann also die unter dem Einfluß der Narcotica eintretende Geschwindigkeitsveränderung ohne weiteres als sicheres Kennzeichen der Wirkung des Narcoticums benutzen, auf alle Fälle, wenn die Messung nicht allzu lange dauert.

* * *

Was die Literatur über die mit diesen Versuchen in näherer Beziehung stehenden Arbeiten anbelangt, so möchte ich folgendes erwähnen.

Bei Untersuchungen über die Wirkung der Narcotica auf die Flimmerbewegung hatte ROSSBACH [1]) schon früher die Beobachtung gemacht, daß Alkohol in einer Verdünnung mit Wasser von 1 : 10 Stylonychien, Euplotes und Chilodon sofort tötete. Bei 1 : 15 wurde zunächst die Bewegung dieser Tiere enorm schnell und dann gerieten die Tiere in Drehbewegungen, die bald mit stark zunehmender Aufquellung des Körpers immer langsamer und langsamer wurden. Ferner gab er an, daß Alkohol bei der Verdünnung (1 : 20) keinen Einfluß auf die Bewegung dieser Tiere ausübt. Die Art und Weise seiner Beobachtung ist aber unzuverlässig. Uebrigens, wenn man direkt Wasser und Alkohol zusammenbringt, entsteht immer eine außerordentlich starke Strömung, was die richtige Beobachtung der Schwimmbewegung der darin befindlichen Tiere unmöglich macht.

Mittelst seiner Flimmermühle hatte ENGELMANN [2]) etwas später die Tatsache festgestellt, daß Aether, Alkohol, Schwefelkohlenstoff und Amylnitrit in schwachen Dosen eine Beschleunigung der Flimmerbewegung, bei starker Einwirkung dagegen vollständigen Stillstand derselben herbeiführen. Auch BREYER [3]) hatte kürzlich an der Oesophagusschleimhaut des Frosches die Beobachtung gemacht, daß in jeder einatomigen Alkohollösung die Flimmerbewegung zunächst schnell vorübergehende Depression (I. Stadium), dann deutlich erkennbare Erregung (II. Stadium) zeigt. Dieselbe Erscheinung konnte ich [4]) an dem Flimmerepithel von Cyclas cornea beobachten. Bei der Cilienbewegung der Bakterien hatte A. FISCHER [5]) die Tatsache gefunden, daß durch Zusatz von Säuren und Narcoticis und ferner bei Mangel an Nährmaterial ein Stillstand derselben eintritt und er identifiziert diese Erscheinung mit der sog. Trockenstarre, durch welche die Plasmabewegung der plasmolysierten Pflanzenzelle zum Stillstand gebracht wird. Bezüglich einer Erklärung der Narkose

---

1) ROSSBACH, Rhythmische Bewegungen der einzelligen Organismen und ihr Verhalten gegen physikalische Agentien und Arzneimittel. Verh. d. Würzburger physik.-med. Gesellschaft, N. F. Bd. 2, 1872, p. 42.

2) ENGELMANN, Ueber die Flimmerbewegung. PFLÜG. Arch. f. ges. Physiol., Bd. 15, 1877, p. 508—510.

3) BREYER, N., PFLÜG. Arch., Bd. 99, 1903, p. 481.

4) NAGAI, H., Erstickung und Narkose des Flimmerepithels. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 5, Heft 1, 1905, p. 34.

5) FISCHER, A., Jahrb. wiss. Bot., Bd. 24, 1899, p. 173.

hatte M. Meyer[1]) und E. Overton[2]) vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus bestimmte Bedingungen für die Mechanik der Narkose ermittelt und Verworn[3]) hatte in seiner Biogenhypothese noch einen weiteren Schritt in dieser Richtung getan. Bis man indessen durch die Ansichten dieser Forscher die Tatsachen der Narkose vollständig zu deuten und zu beurteilen vermag, müssen noch viele Erfahrungen und Experimente gemacht werden.

IV. Der Einfluß verschiedener Gase auf die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit.

1. Versuche mit Stickstoff.

Für die folgenden Versuche diente die oben beschriebene Versuchsanordnung mit der Gaskammer. Man verdrängt schnell mit einem starken Strom von reinem Stickstoff die Kammerluft und beobachtet die Bewegung des Tieres. Es treten gewöhnlich nach einer Stunde schon deutliche Erstickungserscheinungen ein, indem die Schwimmgeschwindigkeit allmählich abnimmt, bis schließlich das Tier reaktionslos stillsteht. Der zeitliche Verlauf der Lähmung erinnert dabei ganz an denjenigen der Narkose, d. h. die Lähmung entwickelt sich der Zeitdauer ungefähr proportional. Auch kommen hier wie bei der Narkose Fälle vor, in welchen die Lähmung im Endstadium viel rascher geht als anfangs. Als Beispiel dafür möchte ich folgende Tabelle angeben:

Tabelle VIII.

Versuch mit Stickstoff. 18. Dez. 1903. Temp. 16° C.

In Luft: 8—8—8—8—8—9—8—8—8,5—9—8—9—8—8—8—9—8,5—8—8,5—9—9—9—8,5—8—8—8—9—8—8—9—8—8—9. Beginn der Zuleitung von Stickstoff: . . . . . . 9—9—9—8,5—9,5—9—9—9,5—9—9—8,5—9—8—9—9—8—9,5—8,5—8,5—9 (nach 5 Minuten) . . . . . 9,5—9—9—10—9—10—9,5—10—9—9—9,5—10—9,5—9—9,5 (nach 15 Minuten) . . . . . . 10—10—9—9—11—10—10 (nach 25 Minuten) . . . . . 10—11—9—10—10—9—10—11—12—11—12 (nach 45 Minuten) . . . . 12—12—13—14—15—14—18—16—18 (nach 55 Minuten) . . . . . 20—20—28—24—23—25 (nach 70 Minuten) . . . kaum beweglich.

---

1) Meyer, M., Zur Theorie der Alkoholnarkose (3 Mitteilungen). 1. Mitteilung: Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 2. Mitteilung: Ein physik.-chem. Beitrag zur Theorie der Narcotica von Fr. Baum, ebenda, 1899. 3. Mitteilung: Der Einfluß wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Teilungskoeffizient der Narcotica. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 46, 1901.

2) Overton, E., Studien über Narkose. Jena, Gustav Fischer, 1901.

3) Verworn, M., Biogenhypothese. Jena, Gustav Fischer, 1903, p. 75.

Durch einige Minuten lange Zuleitung von Luft oder Sauerstoff konnte ich die vollständige Wiederherstellung der ehemaligen Schwimmgeschwindigkeit erzielen. Bemerkenswert ist dabei, daß sofort nach Zuleitung von Luft, besonders aber von Sauerstoff, eine deutlich wahrnehmbare Beschleunigung der Bewegung bemerkbar wurde, welche nach kurzer Zeit der normalen Geschwindigkeit Platz machte. Genau dieselbe Erscheinung konnte ich[1]) früher bei Erholung des erstickten Flimmerepithels beobachten.

2. Versuche mit Kohlenoxyd.

Mich interessierte besonders die Frage, was für eine Rolle das Kohlenoxyd bei einzelligen Organismen spielen kann, das bekanntlich bei höheren Tieren bloß deshalb giftig wirkt, weil es mit Hämoglobin eine viel festere Verbindung als Oxyhämoglobin bildet und dadurch den im Oxyhämoglobin gebundenen Sauerstoff aus dem Blut verdrängt resp. eine weitere Aufnahme von Sauerstoff verhindert.

Die Versuche habe ich folgendermaßen angestellt. Zunächst habe ich mit reinem Kohlenoxyd[2]) die Kammerluft rasch verdrängt. Infolgedessen trat allmählich eine Verlangsamung der Bewegung ein und nach 1—1½ Stunden stand das Tier vollständig gelähmt still, genau wie beim Stickstoffversuch. Es handelt sich auch in der Tat hier bei dieser Lähmung bloß um eine durch Verdrängung der Luft entstandene Erstickung und nicht etwa um eine spezifische Giftwirkung des Kohlenoxydgases. Das kann man leicht dadurch beweisen, daß man bei Benutzung eines Gemisches von 4 Vol. CO + 1 Vol. O nach stundenlanger Zuleitung keine merkbare Veränderung der Geschwindigkeit wahrnehmen kann. Es existiert also in dieser Beziehung vollständiger Parallelismus zwischen einzelligen und höheren Organismen, für deren Gewebezellen bekanntlich das Kohlenoxyd ebenfalls indifferent ist.

3. Versuche mit Sauerstoff.

In den folgenden Versuchen habe ich die Kammerluft durch reinen Sauerstoff verdrängt. Dabei beobachtete ich die Tatsache, daß unter einem Druck von ca. 780 mm Hg selbst nach eine Stunde dauernder Zuleitung keine merkbare Veränderung der Schwimmgeschwindigkeit eintrat.

1) Nagai, N., a. a. O.
2) Das durch Erhitzen von Oxalsäure mit Schwefelsäure gewonnene Gasgemisch von $CO + CO_2$ wurde durch mehrmaliges Waschen in konzentrierter Kaliumhydroxydlösung von CO_2 befreit.

Manchmal war nach 30—40 Minuten eine ganz unbedeutende Geschwindigkeitsabnahme zu sehen, die aber innerhalb der Fehlergrenzen liegen dürfte. Niemals dagegen konnte ich eine deutliche Steigerung der Geschwindigkeit beobachten. Es scheint also höchst wahrscheinlich, daß Paramaecium aurelia gegen erhöhten partialen Druck des Sauerstoffs bis zu einer gewissen Grenze nicht empfindlich ist.

Was die einschlägige Literatur auf diesem Gebiete anbelangt, so kommt zunächst die umfassende Arbeit von Kühne[1]) über den Einfluß verschiedener Gase auf die Bewegung der Protozoen, des Flimmerepithels, der Plasmaströmung der Pflanzenzelle etc. in Betracht. Rossbach[2]) hat die Tatsache erwähnt, daß in reinem Sauerstoff der Rhythmus der pulsierenden Vakuolen der Infusorien keine Veränderung zeigt. Dagegen hat er in reinem Wasserstoff das Aufquellen des Infusorienkörpers, Verlangsamung der Schwimmbewegung und charakteristische Drehbewegungen, welche auf Zuleitung von Sauerstoff wieder verschwinden, gesehen.

Beim Studium der Reaktionsbewegungen einzelliger Organismen auf photische Reize hat ferner Engelmann[3]) die Beobachtung gemacht, daß Navicula sowie die Oscillarien und Diatomeen in einem verdunkelten sauerstofffreien Medium nicht wegen des Lichtmangels unmittelbar, sondern bloß deshalb ihre Bewegung einstellen, weil sie den dabei eintretenden Sauerstoffmangel durch die Tätigkeit des in ihrem Körper enthaltenen Chromophylls nicht mehr kompensieren können. Andererseits stehen chlorophyllhaltige Ciliaten (Paramaecium bursaria, Stentor viridis und andere) bei normalem und etwas erhöhtem Sauerstoffgehalt des Wassers still und reagieren auf Lichtreiz überhaupt nicht. Umgekehrt wieder wird bei ungenügender Sauerstoffzufuhr ihre Bewegung sehr unruhig und die Tiere reagieren scharf und lebhaft auf jede Aenderung der Beleuchtung. Ganz anders schließlich verhält sich Euglena viridis. Dieses Flagellat ist in hohem Grade vom Partialdruck des Sauerstoffes unabhängig, obwohl es außerordentlich lichtempfindlich ist. Hier wirkt also das Licht nicht durch Beeinflussung des Sauerstoffwechsels.

---

1) Kühne, W., Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität, 1864. — Ders., Ueber die Bedeutung des Sauerstoffes für die vitale Bewegung. Zeitschr. f. Biol., N. F., Bd. 17, 1897, p. 43, und Bd. 18, 1898, p. 425. — Ders., Ueber den Einfluß der Gase auf die Flimmerbewegung. Arch. f. mikrosk. Anat., 1866, p. 372.

2) Rossbach, a. a. O., p. 32.

3) Engelmann, Ueber Licht- und Farbenperzeption niedrigster Organismen. Pflüg. Arch., Bd. 29, 1882, p. 387.

Bei seinen Untersuchungen an Spirostomum ambiguum gelangte vor kurzem PÜTTER[1]) zu dem Schluß, daß das Sauerstoffoptimum desselben bei einem Partialdruck des Sauerstoffs liegt, der höher ist als 31 mm Hg und niedriger als 160 mm Hg. Unterhalb und oberhalb des Optimums wirkt der Sauerstoff auf Spirostomum schädigend.

Für Pflanzenzellen ist dieses Kapitel eingehend studiert worden. Hinsichtlich der Bakterien fand RITTER[2]), daß gewisse, fakultativ anaërobe Bakterien ohne Sauerstoff sehr gut gedeihen und sogar Geißeln ausbilden können, deren Bewegung aber an den Zutritt von Sauerstoff gebunden ist. Pelomyxa konnte CELAKOWSKI[3]) 72 Stunden, Oscillarien 24 Stunden, Chara 18 Stunden, Elodea 1—4 Stunden im sauerstofffreien Medium in Bewegung erhalten. Bei Untersuchung der Plasmaströmung von Tradescantia fand DEMOOR[4]), daß die Strömungsgeschwindigkeit im reinen Sauerstoff gesteigert wurde, was aber zuerst von LOPRIORE[5]) und dann von SAMASSA[6]) bestritten worden ist. Bei demselben Versuchsmaterial fand KÜHNE, daß Kohlensäure schädlicher wirkt als reiner Wasserstoff. LOPRIORE behauptet, daß das Plasma bei allmählicher Zunahme des Kohlensäuredruckes gewissermaßen Anpassungserscheinungen zeigt und sogar schließlich in reiner Kohlensäure mit der Bewegung fortfährt. Letzteres leugnet SAMASSA.

Die Wirkung von Kohlenoxyd hat KUNKEL[7]) durch eine Reihe vergleichend-physiologischer Versuche festgestellt. Er hat dabei gefunden, daß Kaltblüter in einem Gemisch von Kohlenoxyd und Sauerstoff, in welchem Mäuse und Sperlinge nach 15—20 Minuten zu Grunde gehen, tagelang leben können, ohne irgend eine Vergiftungserscheinung zu zeigen, obwohl dabei die Verfärbung des Blutes deutlich die Aufnahme von Kohlenoxyd anzeigt. In einem mit Kohlenoxyd gesättigten Wasser können Fische, falls eine gewisse

1) PÜTTER, A., Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904, p. 363.

2) RITTER, Flora, Bd. 86, 1898, p. 329.

3) CELAKOWSKI, Bullet. de l'Acad. de Sc. de Bohème, 1898.

4) DEMOOR, Contribution à l'étude de la physiologie de la cellule. Arch. de Biolog., T. 13, 1894.

5) LOPRIORE, Ueber die Einwirkung der Kohlensäure auf das Protoplasma der lebenden Pflanzenzelle. PRINGSHEIMS Jahrb., Bd. 28, 1895.

6) SAMASSA, Ueber die Einwirkung von Gasen auf Plasmaströmung etc. Verh. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg, N. F., Bd. 6, 1898.

7) KUNKEL, Die Wirkung des Kohlenoxyds auf kaltblütige Tiere. Festschr. f. A. FICK, 1899, p. 55.

Menge von Sauerstoff zugefügt wird, lange Zeit ihr Leben erhalten. Insekten sind gegen Kohlenoxyd ganz indifferent, was Wachholz [1]) bei seinen Versuchen an Mehlwürmern feststellen konnte. Ueberlebende Organe (Nerven, Muskeln etc.) sterben in reinem Kohlenoxyd nicht eher ab als in Luft.

V. Die Wirkung von Salzen auf die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit.

Vor kurzem hatte mich die Frage beschäftigt, welchen Einfluß die Aenderung des osmotischen Druckes auf pulsierende Vakuolen üben kann, und bei Untersuchungen über die Frequenz und Größe des Vakuolenpulses der Paramäcien unter dem Einfluß von isotonischen, hyper- und hypotonischen Lösungen [2]) von NaCl, KCl, $CaCl_2$ und Zucker gelangte ich zu dem Schluß [3]), daß die Frequenz der Pulsation in isotonischer Lösung am größten ist bei NaCl-Lösung, während in hyperisotonischer Lösung $CaCl_2$ optimale Wirkungen zeigt. In jedem Fall wirken K-Ionen viel giftiger als Na-Ionen, ferner ist die Steigerung des osmotischen Druckes immer mit einer Verminderung der Frequenz verbunden.

Um die analogen Verhältnisse für die Wimperbewegung am Kriterium der galvanotaktischen Reaktion zu prüfen, habe ich die Messung der Schwimmgeschwindigkeit zunächst in isotonischen Lösungen dieser Salze vorgenommen [4]) und dabei folgende Tatsache gefunden. In isotonischer Lösung schwimmt Paramaecium bei $CaCl_2$ am schnellsten, bei KCl dagegen bedeutend langsamer, bei NaCl fast mit derselben Geschwindigkeit wie in Wasser. In Lösungen vom doppelten osmotischen Druck dagegen reagiert das Tier sowohl in KCl- als auch in NaCl-Lösung nicht mehr, und nur bei $CaCl_2$-Lösung kommt manchmal eine galvanotaktische Bewegung zum Vorschein, aber mit sehr geringer Geschwindigkeit. Ob in diesen Fällen die Ca-Ionen weniger schädigend wirken als die Na- und K-Ionen, läßt

---

1) Wachholz, Ueber das Schicksal des Kohlenoxyds im Tierkörper. Pflüg. Arch., Bd. 74, 1899, p. 174.

2) Um ganz genau isotonische Lösungen zu bereiten, habe ich die auf Grund der Berechnung angefertigten Lösungen jedesmal kryoskopisch nachgeprüft und eventuell korrigiert.

3) Das Ergebnis dieser Versuche werde ich in kurzem veröffentlichen.

4) Dabei muß natürlich die durch die Verschiedenheit der Leitfähigkeit zwischen Wasser und Salzlösung bedingte kleine Differenz der Stromstärke korrigiert werden.

sich mit Bestimmtheit nicht sagen, da ja das Zahlenverhältnis der dissociierten Ca-Ionen zu den Cl-Ionen ein anderes ist, als dasjenige der Na- resp. K-Ionen zu den Cl-Ionen. Jedenfalls aber ist es sicher, daß K-Ionen viel schädlicher wirken als Na-Ionen und auch höchstwahrscheinlich als Ca-Ionen. Als Beispiel möchte ich folgendes Protokoll anführen:

Tabelle IX.

16. Dez. 1904. Temp. 17° C.

Geschwindigkeit in Kulturflüssigkeit: 10—10—10—10—9—10—10—9—10—10—10—9. Durchschnitt = 9,7.

Nach 10 Minuten langem Aufenthalt in einer mit der Kulturflüssigkeit isotonischen NaCl-Lösung in dieser Lösung gemessen: 9—9—10—10—10—9—9—10—10—11—9—10—9—10. Durchschnitt = 9,6.

Darnach 10 Minuten lang in isotonischer Lösung von $CaCl_2$ gelassen und gemessen: 7—8—7—8—8—9—8—9—7—8—7—9—8—8. Durchschnitt = 7,9.

Wieder 10 Minuten lang in NaCl-Lösung zurückgesetzt und gemessen: 10—8—9—9—9—8—10—9—10—9—8—10—8—9—10. Durchschnitt = 9,0.

Endlich in isotonischer KCl-Lösung 10 Minuten lang gelassen und gemessen: 12—11—10—11—12—11—10—12—11—12—12. Durchschnitt = 11,2.

In Kalilösung braucht das Tier 5—6 Sekunden, um bei Wendung des Stromes umzukehren, während in anderen Lösungen dieses ganz prompt geschieht.

VI. Schluß.

Fasse ich schließlich die Resultate zusammen, so ergibt sich folgendes:

1) Es ist unmöglich, bloß in der Kataphorese die Erklärung der Galvanotaxis zu suchen.

2) Mehr als 300-maliger Messung nach beträgt die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit der Paramäcien im Wasser bei einer Stromstärke von 0,18 Milliampère 1,0—1,4 mm per Sekunde.

3) Die Narcotica rufen bei Beginn ihrer Einwirkung Erregung, später Lähmung der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit hervor, und zwar äußert sich diese Wirkung bei Kohlensäure am stärksten.

4) Alkohol beeinflußt selbst bei $^1/_{100\,000}$ Verdünnung die galvanotaktische Reaktion der Paramäcien. Die durch Alkohol herbeigeführte Lähmung der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit geht mit der Konzentration nicht parallel, sondern nimmt bis zu einer gewissen Konzentration sehr langsam, dann aber plötzlich schnell zu, während der Verlauf der Lähmung bei gleicher Konzentration ungefähre Proportionalität mit der Zeitdauer zeigt.

5) Bei Verdrängung der Luft mit Stickstoff sowie Kohlenoxyd entsteht als Erstickungserscheinung eine Lähmung der galvanotaktischen Schwimmgeschwindigkeit, welche durch Zufuhr von Sauerstoff wieder rückgängig gemacht werden kann. Kohlenoxyd besitzt also keine spezifisch giftige Wirkung auf Protozoen.

6. Kalium-Ionen wirken schädlicher als Natrium-Ionen auf Paramäcien in Bezug auf die galvanotaktische Reaktion.

Zum Schlusse erfülle ich eine angenehme Pflicht, indem ich Herrn Prof. Verworn für die vielfache Anregung und freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Tafelerklärung.

Fig. 1 und 2 bezeichnet die Kurve, welche den Einfluß der Konzentration des Alkohols auf die galvanotaktische Schwimmgeschwindigkeit darstellt.

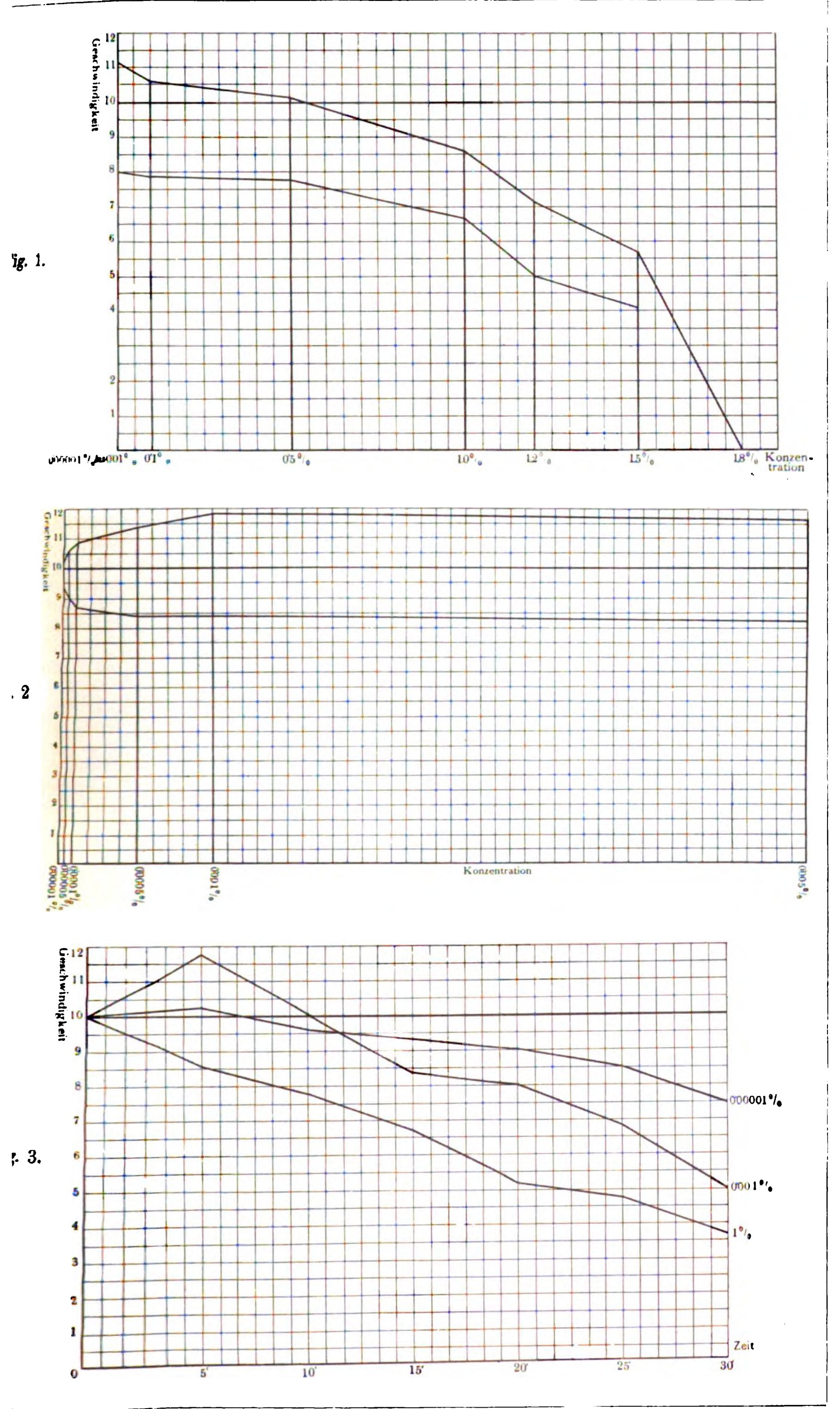
Als Maß der Registrierung diente der Geschwindigkeitskoeffizient, der, wie oben angegeben, das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit in Wasser und derjenigen in Alkohol angibt.

Die gerade Linie bezeichnet die Geschwindigkeit in Wasser, während die darüber befindliche Linie die durchschnittliche Geschwindigkeit von Beginn der Alkoholwirkung bis zu 5 Minuten bei verschiedener Konzentration, und die darunterliegende diejenige am Ende von 15 Minuten darstellt.

Wegen des großen Unterschiedes der Konzentration der benutzten Alkohollösungen und der dadurch bedingten kolossalen Ausdehnung der Kurve bin ich gezwungen, in Fig. 1, welche eine Uebersicht über dieses Verhältnis darbietet, so kleine Maße zu brauchen, daß die Punkte, welche die Geschwindigkeit bei den Konzentrationen von 0,00001 bis 0,01 Proz. darstellen, ganz dicht nebeneinander liegen und nahezu zusammenfallen. Um diesen Mangel zu ersetzen und den Verlauf der Kurve bei den ganz schwachen Konzentrationen genauer zu verfolgen, habe ich Fig. 2 beigefügt.

Die Kurve in Fig. 2 zeigt deutlich, daß die Wirkung des Alkohols innerhalb gewisser Konzentrationsgrade (z. B. 0,001 und 0,005 Proz.) trotz so hoher Konzentrationsverschiedenheit keinen so auffallenden Unterschied macht, und daß erst von da an eine deutlich bemerkbare Wirkung der zunehmenden Konzentration zu sehen ist.

Fig. 3 bezeichnet auf dieselbe Weise wie Fig. 1 und 2 den zeitlichen Verlauf der Alkoholwirkung bei gleicher Konzentration und zwar für drei verschiedene Konzentrationsgrade (0,00001 Proz., 0,001 Proz. und 1 Proz.). Die Kurven laufen ungefähr geradlinig, d. h. es zeigt sich, daß zwischen Zeitdauer und Wirkung eine annähernde Proportionalität existiert.



ig. 1.

. 2

. 3.

Die Bedeutung des Harnstoffes als chemische Lebensbedingung für das Selachierherz.

Von S. Baglioni.

(Aus der physiologischen Abteilung der Zoologischen Station zu Neapel.)

(Der Redaktion zugegangen am 25. Mai 1906.)

I.

Eine theoretische Bemerkung von Fil. Bottazzi[1]) bezüglich meiner Untersuchungen[2]) über die Bedeutung des Harnstoffes bei Selachiern veranlaßt mich, hier nachträglich einige Versuchsergebnisse über diesen Gegenstand mitzuteilen. Bottazzi macht mir nämlich den Vorwurf, ich hätte keine Kontrollversuche mit einer einfachen 2-proz. NaCl-Lösung angestellt. „Strano a dirsi“ sagt Bottazzi, „però, il Baglioni non ha pensato di sperimentare la semplice soluzione 2% di cloruro sodico, senza aggiunta di urea, prima di affermare recisamente l'assoluta necessità della presenza di questa.“

In Wirklichkeit habe ich nicht nur daran gedacht, sondern solche Versuche auch ausgeführt, und zwar mit dem Ergebnis, daß ein ausgeschnittenes Selachierherz, mit einer 2-proz. NaCl-Lösung gespeist, nicht imstande ist, seine normale Tätigkeit für längere Zeit ungestört zu erhalten, daß es aber wieder zur normalen Tätigkeit gelangt, wenn man die 2-proz. NaCl-Lösung durch die von mir benutzte harnstoffhaltige Lösung ersetzt. Die Mitteilung dieser und anderer ähnlicher Versuche in extenso hielt ich tatsächlich für meinen Zweck für überflüssig, so sehr eindeutig und entscheidend schienen mir die mitgeteilten Versuchsergebnisse. Ich könnte in der Tat den Einwand von Bottazzi allein an der Hand der angegebenen Versuche widerlegen: ich ziehe es aber vor, die Ergebnisse des von ihm gewünschten Kontrollversuches im folgenden nachträglich aus meinem Protokoll wiederzugeben, denn ich möchte den geringsten Zweifel über die Richtigkeit der Tatsache, daß der Harnstoff eine wirkliche Lebensbedingung für das Selachierherz ist, auf die einfachste und beste Weise beseitigen.

---

1) Fil. Bottazzi, Archivio di Fisiologia, Vol. III, Fasc. 4, 1906.

2) Centralbl. f. Physiol., Bd. 19, No. 12, 1905, sowie diese Zeitschr. Bd. 6, Heft 1, 1906.

Versuch 7. 31. Juli 1905. Torpedo ocellata. Das ausgeschnittene Herz wird, wie gewöhnlich (siehe diese Zeitschrift, Bd. 6, p. 77 ff.) an der Kanüle angebunden. Zunächst wird es mit einer Lösung gespeist, die 2 g NaCl + 2,2 Harnstoff in 100 ccm Leitungswasser enthält: ein O_2-Strom perlte während des ganzen Versuches durch die Herzflüssigkeit hindurch. Die Operation wurde 10 Uhr 32 Minuten vormittags ausgeführt.

12^{30} mittags. 30 regelmäßige und sehr kräftige Schläge pro Minute.

12^{35} mittags. Die harnstoffhaltige Lösung wird entfernt, und durch eine Lösung ersetzt, die bloß 2 g NaCl in 100 ccm Leitungswasser enthält.

12^{47} mittags. 42 Schläge pro Minute.

1^{00} nachm. Der Ventrikel macht 16 Schläge pro Minute. Der Vorhof zeigt eine größere Pulsfrequenz.

1^{35} nachm. 18 sehr schwache Schläge pro Minute sowohl am Ventrikel wie am Vorhof. Die 2-proz. NaCl-Lösung wird entfernt, und durch die harnstoffhaltige ersetzt.

1^{39} nachm. 16 Schläge pro Minute, die etwas kräftiger sind als zuvor.

1^{45} nachm. 18 kräftige und regelmäßige Schläge pro Minute.

2^{09} nachm. 22 sehr kräftige Schläge pro Minute.

2^{35} nachm. 30 sehr kräftige und regelmäßige Schläge pro Minute. Die Herztätigkeit ist wieder ganz normal geworden, wie am Beginn des Versuchs.

. . . .

Versuch 7bis 1. August 1905. Torpedo ocellata. Operationsverfahren wie oben.

11^{15} vorm. Das ausgeschnittene Herz wird mit 2-proz. NaCl-Lösung ausgewaschen und gefüllt. Sauerstoff.

11^{31} vorm. 30 schwache Schläge pro Minute: sie sind bloß am Vorhof sehr deutlich.

11^{54} vorm. 12 überaus schwache Schläge.

12^{12} mittags. Ebenso. Die 2-proz. NaCl-Lösung wird entfernt und durch die harnstoffhaltige ersetzt.

12^{30} nachm. 20 kräftige Schläge pro Minute.

12^{54} nachm. 26 sehr kräftige und regelmäßige Pulsationen pro Minute.

1^{14} nachm. 27 sehr kräftige und regelmäßige Schläge pro Minute. Die wieder ganz normal gewordene Herztätigkeit dauerte noch stundenlang fort.

. . . .

Ganz mit ähnlichem Erfolg wurde derselbe Versuch mit 2-proz. NaCl-Lösung am ausgeschnittenen Herzen von einem großen Mustelus levis (Versuch 6 am 30. Juli 1905), sowie am ausgeschnittenen Herzen von Trygon violacea (Versuch 8 am 10. August 1905) ausgeführt.

Daraus ergibt sich also ganz klar, daß auch die 2-proz. NaCl-Lösung allein ohne Harnstoff gar nicht imstande ist, die normale Tätigkeit des ausgeschnittenen Selachierherzens ungestört zu erhalten.

Die von derselben am Herzen herbeigeführten Störungen, die ganz ähnlich sind, wie die von einer 3,5-proz. NaCl-Lösung hervorgerufenen [1]) werden vollständig beseitigt, wenn man die 2-proz. NaCl-Lösung nachträglich durch die harnstoffhaltige Salzlösung ersetzt.

Somit wird der Einwand von BOTTAZZI in einfachster Weise erledigt. Wir können also schließen, daß Harnstoff wirklich eine chemische Lebensbedingung für das Herz (und vielleicht für alle Organe) der Selachier darstellt.

Daß diese Tatsache nicht ohne weiteres mit der einseitigen Auffassung der Lebensbedingungen, die in den Tierflüssigkeiten bloß auf molekulare Konzentrationen und Isotonie Rücksicht nimmt, vereinbar ist, habe ich in der vorangehenden Arbeit hervorgehoben. Dies ist aber eigentlich kein Grund, um eine Tatsache zu leugnen.

BOTTAZZI scheint mir übrigens in seiner Beweisführung auch mit anderen wohlgesicherten Tatsachen in Widerspruch zu geraten. Er sagt: „Come altrimenti potrebbe, del resto, essere l'urea una „notwendige Lebensbedingung" per i tessuti dei Selacii? Non è possibile ammettere che lo sia per le sue proprietà chimiche, sapendosi che l'urea è uno dei corpi chimicamente più indifferenti, sia dal punto di vista della sua capacità di fornire energia nell' organismo animale, sia dall' altro di potere agire come stimolo."

Abgesehen davon, daß es überhaupt nicht einen wirklich für die lebendige Substanz indifferenten Stoff gibt, ist speziell in dem Falle des Harnstoffes durch zahlreiche frühere Beobachtungen bekannt, daß er für die Tiere durchaus kein indifferenter Stoff ist. So ist es eine bekannte Tatsache (GRÜTZNER, USTIMOWITSCH, CAVAZZANI u. a.), daß er den Blutdruck erhöht, und daß er gerade eine typische Wirkung auf das Herz der Wirbeltiere ausübt (Erhöhung der Systolen und Verlangsamung des Herzrhythmus, CAVAZZANI und CHIARUTTINI [2]), LUSINI und CABIBBE) [3]). Diese spezifische Wirkung des Harnstoffes auf das ausgeschnittene Krötenherz konnten FEDERIGO und ich neulich bestätigen. BACKMANN [4]) fand übrigens eine ähnliche Wirkung auf das ausgeschnittene Kaninchenherz. Auf glatte Muskeln wirkt andererseits Harnstoff angeblich in einer ähnlichen Weise. „Harnstoff (2 Proz.) erhöht gewaltig den Tonus und verkleinert

1) Der einzige Unterschied wäre bloß, daß die von der letzteren Salzlösung bedingten Herzstörungen vielleicht etwas früher sich bemerkbar machen, was übrigens sehr begreiflich ist.

2) Archives ital. de Biologie, T. 18, 1892/93, p. 159.

3) Atti della R. Accademia dei Fisiocritici, 1899. Referiert in MALYS Jahresbericht, Bd. 30, 1900, p. 109.

4) Centralbl. f. Physiol., Bd. 19, Jahrg. No. 21, 1906.

die spontanen Zusammenziehungen", schreibt Grützner [1]) in seiner Abhandlung über die glatten Muskeln. Seine erregende Wirkung auf das Nierenepithel ist andererseits auch seit langer Zeit in der Physiologie bekannt. Harnstoff ist kein indifferenter Stoff für die Zellen der tierischen Organismen, seine Wirkung hängt nicht von seiner Eigenschaft ab, „osmotisch aktiv" zu sein, sondern von seinen chemischen Eigenschaften. So habe ich mich bemüht, in den vorangehenden Mitteilungen experimentell nachzuweisen, daß er eine unentbehrliche chemische Lebensbedingung der Selachierorgane ist, indem er eine antagonistische Wirkung gegen die NaCl-Wirkung auf das Herz entfaltet.

Die Stellung des Harnstoffes ist aber bei meiner Annahme gar keine Sonderstellung, NaCl und die übrigen Blutsalze stellen ganz ebenso chemische Lebensbedingungen des tierischen Organismus dar, weil bekanntlich ihre Unentbehrlichkeit nicht davon abhängt, daß sie „osmotisch aktiv" sind, sondern lediglich von ihren chemischen Eigenschaften: man kann sie eben nicht durch isotonische Lösungen von chemisch verschiedenen Stoffen (wie z. B. KCl oder Glukose etc.) ersetzen.

II.

Beiläufig sei es mir hier gestattet, eine weitere Beobachtung mitzuteilen, die ich gelegentlich meiner Untersuchungen an ausgeschnittenen und mit harnstoffhaltigen Lösungen gefüllten Selachierherzen feststellen konnte.

Bekanntlich entsteht durch die in der Luft vorhandenen Keime (Micrococcus ureae) in einer harnstoffhaltigen Lösung, besonders in Sommertagen, sehr bald ammoniakalische Gärung, die ich in meinen Lösungen oft schon nach 2—3 Tagen beobachten konnte. Ist aber die harnstoffhaltige Lösung in Berührung mit einem pulsierenden Selachierherz, so tritt nie ammoniakalische Gärung auf, solange das Herz weiter lebt, was manchmal mehrere Tage dauern kann. Tritt hingegen Herzstillstand ein, so entwickeln sich innerhalb weniger Stunden die Keime und es entsteht NH_3 in der Lösung. Hier sehen wir, daß ein überlebendes Tierorgan die Entwickelung von einer bestimmten Mikroorganismenart verhindert: es wäre wünschenswert, an diesem passenden Versuchsobjekt die Art und Weise dieser bakteriziden Wirkung durch besondere Untersuchungen festzustellen.

1) Ergebnisse der Physiologie, Bd. 3, Abt. II, 1904.

Der Stoffwechsel des Blutegels (Hirudo medicinalis L.).

I. Teil.

Von August Pütter.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Göttingen.)

(Der Redaktion zugegangen am 9. Juli 1906.)

I. Einleitung.

In wenigen Zweigen der Tierphysiologie dürfte eine vergleichende Betrachtung so mangeln, wie in der Lehre vom Stoffwechsel, und doch zeigen die Erfahrungen, die mit den wenigen, bisher fast ausschließlich als Objekte verwendeten Säugetieren gewonnen sind, daß schon die Verschiedenheiten im Stoffwechsel der einzelnen Species oder Genera weit größer sind, als man es von vornherein erwarten durfte. Gerade hier scheint größte Vorsicht in der Generalisierung der Einzelresultate geboten.

Sehen wir zunächst von ganz vereinzelten und nicht systematisch durchgeführten Arbeiten über Stoffwechselvorgänge bei wirbellosen Tieren, ja auch bei Wirbeltieren, soweit sie nicht Säugetiere sind, ab, so können nur die Ergebnisse pflanzenphysiologischer Forschung in einzelnen Punkten das Bild ergänzen, das wir uns auf Grund der speziellen Erfahrungen an Säugetieren von den Stoffumsetzungen in lebenden Organismen zu machen gewohnt sind. Doch gerade in Bezug auf die Prozesse, die bei der Mehrzahl der Tiere im Mittelpunkt der Gesamtumsetzungen zu stehen scheinen, in Bezug auf die Lehre vom Stickstoffumsatz, läßt die Pflanzenphysiologie uns insofern

im Stich, als sie hier Verhältnisse zeigt, die, soweit wir es übersehen können, bei Tieren nicht vorkommen. Die ungemein weitgehende Stickstoffersparung in der Pflanze, vor allem aber ihre Fähigkeit, aus „Endprodukten" des Stickstoff-Stoffwechsels wieder Proteïne synthetisch darzustellen, bedingen derart tiefgehende Unterschiede, daß wir nur für ganz allgemeine Fragen der Stoffwechsellehre Nutzen aus diesen Erfahrungen ziehen können.

Für eine Betrachtung, die die gesamte Tierreihe vergleichend verwenden will, treten Probleme auf, die die spezielle Stoffwechsellehre einer engen systematischen Gruppe, z. B. der Säugetiere, nicht kennt und nicht zu kennen braucht, oder die sie doch in ganz anderer Form und engerer Umgrenzung stellt.

Die erste Orientierung über den Stoffwechsel eines Organismus, die qualitative Untersuchung der Endprodukte des Umsatzes, die der Organismus ausscheidet, zeigt bei vergleichender Durchführung schon Momente auf, mit denen man in der normalen Stoffwechsellehre der Säugetiere nicht rechnet.

Was die quantitativen Verhältnisse anlangt, so erhält man bei den großen Differenzen, die im Wassergehalt der einzelnen Species bestehen, ein unrichtiges Bild von der absoluten Größe des Stoffumsatzes, wenn man als Vergleichswert die Ausscheidung von Endprodukten in der Zeiteinheit (Stunde) auf 1 kg des Lebendgewichtes bezieht, es eignet sich besser als Masse 1 kg Trockensubstanz, ja man wird, wenn es sich um Vergleichung von Organismen handelt, die sehr stark im Wassergehalt differieren (40 bis 99 Proz.), die Frage diskutieren müssen, ob es nicht notwendig ist, einen Faktor einzuführen, der die Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit ausgleicht, die durch größere oder geringere Konzentration der reagierenden Stoffe entstehen.

Stellt schon ein Säugetier unter verschiedenen Ernährungsbedingungen ein System dar, an dessen Aufbau sich die Hauptgruppen der Stoffe in sehr verschiedener prozentualer Zusammensetzung beteiligen, so finden wir bei Erweiterung des Kreises der Untersuchungsobjekte, beim Studium der Zusammensetzung niederer Wirbeltiere oder Wirbelloser noch weit größere Differenzen.

Bald überwiegen die Kohlehydrate (Cestoden, Nematoden, Euglena, Agaricus), bald die Eiweißstoffe (Hirudo, s. u.) weit an Menge über alle anderen Komponenten; Fette sind bald gar nicht vorhanden (Protozoa), bald in erheblicher Masse (Säugetiere, besonders Winterschläfer, Kalkflechten, Tuberkelbacillen).

Es entsteht die Frage, inwieweit der Stoffwechsel der einzelnen

Organismen auf Kosten der Proteïne, der Kohlehydrate oder Fette vor sich geht, wobei man bei vergleichender Betrachtung aber auch noch an Stoffgruppen und ihre mögliche Bedeutung im Stoffwechsel denken muß, die im Säugetierstoffwechsel keine Rolle spielen oder über deren Bedeutung doch nichts bekannt ist, z. B. Glukoside oder Kohlenwasserstoffe.

Bei der ausschließlichen Beschäftigung mit Organismen, bei denen die Oxydationsprozesse eine so dominierende Rolle spielen, wie im Stoffumsatz der Säugetiere, liegt es nahe, die Bedeutung anderer Vorgänge, die den Zielen des Stoffwechsels dienen können, zu unterschätzen. Die vergleichende Physiologie hat demgegenüber die Frage zu diskutieren, welche Bedeutung — quantitativ betrachtet — den Hydrolysen oder Spaltungen (Gärungsvorgängen) neben den Oxydationen im Stoffwechsel zukommt.

Diese Fragestellung führt auf die Untersuchung des Stoffwechsels nach Sauerstoffentziehung, und hier läßt sich Material gewinnen für die Erörterung des allgemeinen Problems, wie das Leben ohne elementaren Sauerstoff verläuft.

Die Art und Weise, wie ein Organismus diesen stets höchst erheblichen Eingriff beantwortet, und nicht zum wenigsten die Art und Weise, wie die „Erholung" bei Zufuhr von Sauerstoff sich vollzieht, sind bedeutungsvoll für die Auffassung der Rolle der Oxydationsvorgänge im Lebensprozeß, für das Verhältnis des aëroben zum anaëroben Stoffwechsel.

Von energetischem Standpunkte aus betrachtet, kann dieselbe Leistung auf sehr verschiedenem Wege erreicht werden, verschiedenes Ausgangsmaterial, verschiedene Prozesse, verschiedene Vollständigkeit im Abbau des Materials, alles das kann vorkommen, ohne daß die Menge disponibel werdender Energie sich deshalb zu ändern brauchte.

Die Lehre von den Grenzen der Variabilität der einzelnen Partiarvorgänge, aus denen sich der Gesamtstoffwechsel zusammensetzt, wird einen weiteren Teil der vergleichenden Physiologie des Stoffwechsels bilden müssen.

Was aber die niederen Tiere, einschließlich der poikilothermen Wirbeltiere, methodologisch betrachtet, so außerordentlich wertvoll als Objekte der Stoffwechselforschung macht, das ist der Umstand, daß es bei ihnen möglich ist, ein Mittel zur Differenzierung verschiedener Gruppen von Stoffwechselprozessen anzuwenden, das bei homoiothermen Tieren nicht anwendbar ist: die Beobachtung des

Stoffwechsels bei verschiedenen Temperaturen. Die gesetzmäßige Art und Weise, wie die Intensität eines einzelnen Faktors, den wir zur Charakterisierung des Stoffwechsels verwenden, z. B. der Sauerstoffaufnahme, der N-Ausscheidung u. s. w., mit den Temperaturveränderungen schwankt, ist durchaus charakteristisch und für die einzelnen Faktoren verschieden. Wir haben damit ein prinzipiell nicht hoch genug anzuschlagendes Mittel, um Beziehungen zwischen verschiedenen Gruppen von Stoffwechselprozessen aufzufinden, je nach dem Gange, den das Verhältnis der Werte beider Prozesse unter verschiedenen Temperaturbedingungen annimmt.

Eine Reihe der hier aufgeworfenen Fragen soll im folgenden an einem speziellen Beispiel erörtert werden, das in mancher Hinsicht einiges Interesse verdient. Der Blutegel bietet in vielen Beziehungen ein Objekt, das wohl geeignet ist, Auffassungen zu korrigieren, die nach den Erfahrungen an Säugetieren als „allgemein“ gelten durften, spielt sich doch sein Stoffwechsel unter ganz anderen Bedingungen ab, als der irgend eines Tieres, das bisher Objekt eingehender Stoffwechselstudien gewesen wäre.

II. Plan der Untersuchung.

Zu einer generellen Orientierung über den Ablauf der Stoffwechselprozesse ist es nötig, festzustellen, in welchen Massenverhältnissen die einzelnen Hauptgruppen der Stoffe: Proteïne, Kohlehydrate und Fette umgesetzt werden, und in welchem Umfange dabei die verschiedenen chemischen Prozesse, Hydrolysen, Spaltungen und Oxydationen, beteiligt sind.

Gesetzt den Fall, daß unter gleichen äußeren Bedingungen die umgesetzten Stoffmengen und der Anteil der einzelnen Prozesse am Stoffumsatz konstant wären, so würden sie wahrscheinlich durch Veränderung der Bedingungen gesetzmäßige Verschiebungen erfahren. Diese Wirkung äußerer Faktoren festzustellen, ist eine weitere Aufgabe der Untersuchung.

Zwei Faktoren, die bei jeder chemischen Reaktion von maßgebender Bedeutung sind, werden auch hier in erster Linie auf ihre Wirkung hin untersucht werden müssen.

Zunächst die Temperatur, bei der die Prozesse ablaufen. Ganz generell ist ja die Reaktionsgeschwindigkeit eine Funktion der Temperatur, und zwar, wie die meisten Funktionen, die in der chemischen Kinetik vorkommen, eine Exponentialfunktion. Es muß

also versucht werden, alle Größen der einzelnen Stoffwechselprozesse als Funktionen der Temperatur darzustellen von der Form

$$y = ae^{nx}.$$

Hierin bedeutet y die Größe des einzelnen Stoffwechselprozesses; x die Temperatur; a ist eine Konstante, die für $x = 0$ gleich y wird, d. h. die Größe des untersuchten Stoffwechselprozesses für die Temperatur, von welcher man bei der Untersuchung ausgeht (im folgenden stets 18°); n ist ein Faktor, der die Steilheit der Steigerung mit der Temperatur angibt und der für jeden Prozeß ermittelt werden muß.

Statt dieser Art, die Funktion zu schreiben, hat sich zu praktischen Zwecken eine andere Art der Angabe eingebürgert. Man gibt die Zahl an, welche dasjenige Vielfache bedeutet, das die Größe eines Prozesses erreicht, wenn man die Temperatur um 10° steigert. Diesen Faktor bezeichnet man mit Q_{10}. Wie VAN 'T HOFF, NERNST u. a. gezeigt haben, liegt für die untersuchten chemischen Reaktionen der Wert von Q_{10} zwischen 2 und 3. Auch für eine Reihe biochemischer Prozesse ist dieser Wert bestimmt worden (HERZOG, ABEGG, PETER).

Der zweite Faktor, der stets Bestimmung fordert, ist die Abhängigkeit des Umfanges der einzelnen Stoffwechselprodukte von der Gesamtmenge der zur Umsetzung geeigneten Stoffe. Also die Abhängigkeit von der Ernährung, soweit es sich um Tiere handelt, die von außen Stoffzufuhr erhalten, und die Abhängigkeit vom Ernährungszustande, soweit hungernde Tiere untersucht wurden.

Man kann hier mit der Voraussetzung an die Untersuchung herantreten, daß die Intensität der Stoffwechselprozesse proportional der vorhandenen Menge umsetzungsfähiger Stoffe wäre.

Ist diese Bedingung erfüllt, so würden wir für die Abhängigkeit der Intensität der Stoffwechselprozesse vom Ernährungszustande beim hungernden Tiere wieder eine Exponentialfunktion erhalten, die dieselbe Form hätte wie die Temperaturfunktion, nur daß statt n (—m) zu schreiben wäre, wo es sich um eine Abnahme handelt.

Wir hatten den Wert a vorher als eine Konstante definiert, als den Zahlenwert eines Stoffwechselprozesses bei der Temperatur 18° bei einem bestimmten Ernährungszustande. Jetzt müssen wir a als eine Funktion von t, der Zeit, auffassen und können schreiben:

$$a = b \cdot e^{-mt}$$

Hier bedeutet b die Größe der untersuchten Funktion zu einer bestimmten Zeit t. Wir nehmen im folgenden den 8. Monat nach der letzten Nahrungsaufnahme als diese Zeit und setzen t (in Monaten)

in der Gleichung = z—8. Für diesen Zeitpunkt wird dann b = a, d. h. es gilt die obige Formel ohne Korrektur, während sie für jeden anderen Zeitpunkt die allgemeinere Form annimmt:

$$y = b \cdot e^{-mt} \cdot e^{nx}$$

Auch hier kann man einen Wert einführen, der dem Q_{10} bei der Temperatur entspricht, eine Zahl, welche angibt, auf das Wievielfache ein Prozeß abnimmt, wenn die Zeit des Hungers um 1 Monat zunimmt. Wir wollen diesen Wert Q_m nennen.

Für die einzelnen Partiarfunktionen: Stickstoffabgabe, Schleimproduktion, CO_2-Ausscheidung, Sauerstoffaufnahme, diese beiden Faktoren Q_{10} und Q_m festzustellen, ist ein Hauptteil dieser Arbeit, die Lehre von den Partiarfunktionen.

Des weiteren ist zu berechnen, wie sich der Gesamtstoffwechsel, das Produkt aller dieser Einzelvorgänge, gestaltet.

Den quantitativen Untersuchungen über den Stoffwechsel seien einige orientierende Mitteilungen über die Ernährung des Blutegels, die Qualität seiner Stoffwechselprodukte und seine Zusammensetzung vorausgeschickt.

Eine Vergleichung des Stoffwechsels des Blutegels mit dem bisher allein in der Tierphysiologie bekannten Stoffwechsel der Säugetiere wird die gewaltigen Unterschiede deutlich hervortreten lassen.

III. Technik.

Die Tiere befanden sich während der Versuche in WOULFFischen Flaschen zu ca. 1 l. Durch einen der drei Hälse reichte ein zur Spitze ausgezogenes Glasrohr bis fast auf den Boden, durch den zweiten führte ein ableitendes Rohr, während der dritte Hals ein Hg-Manometer trug. Alle drei Hälse waren durch sorgfältig gefettete Schliffe geschlossen. Am Boden befanden sich 60 ccm Leitungswasser, in einer Versuchsserie wurde Regenwasser genommen (s. unten). Der ganze Rezipient stand in einer Kochkiste, in der die Temperaturschwankungen *pro die* kaum jemals mehr wie 0,3° betrugen. War der Rezipient beschickt und CO_2-freie Luft durchgeleitet, so wurde mit der Ablesung der Temperatur und des Manometerstandes mindestens 1 Stunde gewartet.

Auf diese Weise gelingt es, recht genau die Volumenveränderungen in einer bestimmten Zeit festzustellen. Da der Fehler der Manometerablesungen 0,2—0,3 mm beträgt, der der Temperatur 0,05°, so kann der Fehler in der Volumbestimmung bei 1 l Inhalt höchstens 0,8 ccm betragen, d. h. der wahrscheinliche Fehler beträgt etwa 0,5 ccm, was in den meisten Fällen nur 2 Proz. Fehler bedeutet.

Bei den Barometerablesungen wurde die Temperaturkorrektion für Messingskalen und die für den Dampfdruck des Wassers eingeführt.

Die CO_2 wurde durch einen CO_2-freien Luftstrom ausgespült, wobei im Laufe von $^3/_4$—1 Stunde ca. 5—6 l durchgesogen wurden, die CO_2-Menge, die dann noch nicht ausgespült wäre, kann nicht mehr als 0,5 Proz. der ursprünglich vorhandenen gewesen sein. Die Absorption erfolgte in einem Röhrchen, das in einem Schenkel Natronkalk, im anderen Chlorcalcium enthielt. Da die Wägung auf mindestens 0,3 mg genau ist, so beträgt der Fehler in den meisten Fällen, wo 30—50 mg gewogen wurden, 0,6—1,1 Proz.

Der Sauerstoffverbrauch wurde aus der Volumendifferenz bestimmt, seine Genauigkeit ist also die der Volumenbestimmung, d. h. ca. 2 Proz.

Am Ende eines zweitägigen Versuches wurde das Wasser, in dem die Tiere gelebt hatten, abgegossen und das Gefäß 2—3mal mit Wasser nachgespült. Die vereinigten Wassermengen wurden durch ein getrocknetes und gewogenes Filter filtriert und so die Schleimfetzen gesammelt, die in der Flüssigkeit schwimmen.

In der Flüssigkeit wurde durch Vakuumdestillation in alkalischer Lösung (nach Schmidt, Krüger, Reich, Schittenhelm) die NH_3-Menge bestimmt, und in dem sauergemachten und eingeengten Rückstande der Gesamt-N nach Kjeldahl. Der Schleim wurde auf dem Filter trocken gewogen und dann sein N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt.

Die meisten Schwierigkeiten bot die Bestimmung des C, der nicht als CO_2 und nicht als Schleim, also in löslichen Verbindungen zur Ausscheidung gelangte. Die von Messinger angegebene Methode der C-Bestimmung auf nassem Wege leistete hier sehr gute Dienste. Es wurde die Hälfte der von einem Versuch gewonnenen Flüssigkeit zur C-Bestimmung benutzt, während die andere Hälfte zur N-Bestimmung verwendet wurde.

Die C-Bestimmung erfolgte in der Weise, daß ca. 10 g zwei Mal umkristallisiertes Kaliumpyrochromat zu der C-haltigen Flüssigkeit getan werden, und dann durch einen Tropftrichter ca. 100 ccm konzentrierte H_2SO_4 in den Kolben gegeben werden, der mit einem Rückflußkühler verbunden ist.

Der Kolben wird erst schwach, dann stärker erwärmt. Die weitere Leitung führt durch ein erhitztes Rohr mit Kupferoxyd und Bleichromat zur Oxydation etwa gebildeten Kohlenmonoxyds und, falls Chloride zugegen waren, zum Festhalten des Chlors. Von der Vollständigkeit dieser Entfernung des Chlors überzeugt eine auf das

Kupferrohr folgende Waschflasche mit Jodkaliumlösung, die sich erst im Verlauf vieler Versuche etwas färbt. Das Gas wird nunmehr getrocknet durch H_2SO_4, Chlorcalcium (vorher mit CO_2 gesättigt) und glasige Phosphorsäure. Die CO_2-Absorption erfolgt durch KaOH (30 Proz.), hinter den Kalilaugenapparat, dem ein Röhrchen mit glasiger Phosphorsäure angeschliffen ist, war noch ein gewogenes Röhrchen mit Natronkalk geschaltet, das stets nur ganz geringe Gewichtsänderung zeigte. Durch eine Wasserstrahlpumpe wurde dauernd ein CO_2-freier Luftstrom durch den Apparat gesogen. Die Zuverlässigkeit des Apparates wurde durch Probeanalysen mit Harnstoff geprüft, sowie durch Kontrollversuche (Doppelbestimmung) bestätigt.

In diesem Apparat wurden auch die C-Bestimmungen in der Trockensubstanz ausgeführt.

Die Dauer der Verbrennung beträgt ca. 3 Stunden.

IV. Material.

Der medizinische Blutegel, Hirudo medicinalis L., ist der größte Vertreter der Familie der Kieferegel (Gnathobdelliden), der in unseren Breiten vorkommt.

Die Tiere sind in beliebiger Menge durch Blutegelzüchtereien zu beziehen und stellen ein ziemlich leicht zu behandelndes Material dar [1]).

Zusammen mit den Rhynchobdelliden und Branchiobdelliden stellen die Gnathobdelliden die Repräsentanten einer Würmerklasse (Hirudineen) dar, die durch viele Eigentümlichkeiten unter sich ziemlich einheitlich, dagegen stark verschieden von anderen Würmerklassen erscheint, so dass eine Generalisierung von Erfahrungen über sie hinaus nicht ohne weiteres gerechtfertigt sein dürfte. Ja sogar die Einheitlichkeit des physiologischen Verhaltens in dieser Gruppe ist recht fraglich, wenn man die Unterschiede in der Lebensweise der einzelnen Untergruppen würdigt.

Das Gewicht der einzelnen Tiere variiert, je nach ihrem Zustande, sehr erheblich. In dem Zustande, in dem man im Herbst die Tiere aus der Züchterei erhält, wo schon 2—3 Monate seit der letzten Nahrungsaufnahme vergangen sind, wiegen sie etwa 2,2 g das Stück, ein Wert, der im Laufe der Zeit natürlich dauernd abnimmt, wie folgende Zahlen zeigen:

1) Mein Material ist bezogen von Stölter, Blutegelzüchterei in Hildesheim.

Es war das mittlere Gewicht derselben Tiere, wie folgt:

Am 1. Tage	2,20 g	(Mittel von 10 Tieren)	Entspricht vielleicht de facto schon
„ 60. „	1,58 g	„ „ 31 „	dem 100sten Tage nach der letzten
„ 120. „	1,22 g	„ „ 25 „	Nahrungsaufnahme
„ 180. „	1,15 g	„ „ 23 „	

Der Gewichtsverlust pro Tier beträgt demnach:

in den ersten 60 Tagen 0,62 g = 10 mg pro Tag
„ „ zweiten 60 „ 0,26 g = 4 „ „ „
„ „ dritten 60 „ 0,07 g = 1,1 „ „ „

Durch Saugen an einem Hund oder Kaninchen erlangten die Tiere nach mehr als 180 Tagen (wohl wahrscheinlich fast einem Jahr) Hunger ein Gewicht von je 4,5 g im Mittel, so daß hier also eine Menge von 3,35 g Blut auf einmal aufgenommen wurde, d. h. mehr als das 5-fache des eigenen Gewichtes.

Diese Leistung der Nahrungsaufnahme stellt durchaus nur einen Durchschnittswert dar, der weit hinter der maximalen (beobachteten) Leistung zurückbleibt. Ein Tier (Anfangsgewicht wenig über 1 g) wog nach dem Saugen 10 g, hatte also fast das 10-fache des eigenen Gewichtes aufgenommen. Diese hohen Gewichte halten sich nicht lange: Im Laufe der ersten Wochen, besonders aber der ersten Tage, verlieren die Egel sehr stark an Gewicht, wie die folgenden Angaben lehren:

Tabelle 1.

Zeit nach der Nahrungsaufnahme Tage	Zahl der gewogenen Tiere	Mittelgewicht eines Tieres	Abnahme des Mittelgewichts mg	Abnahme pro Tag und Tier mg	Bemerkungen
0	17	4,5			[1]) Einige Tiere haben Blut entleert, besonders ein moribundes
3	17	4,0	500	166	
6	17	3,9	100	33	
10	17	3,7	200	50 [1])	
14	17	3,3	400	100 [1])	
24	15	3,1	200	20	

Auch in diesem Falle sei als Maximalwert der Gewichtsverlust des oben erwähnten Egels von 10 g erwähnt: Er wog 10 Tage nach dem Saugen nur 7,1 g, hatte also 29 g, oder pro Tag 290 mg an Gewicht verloren. Nach 24 Tagen wog das Tier 5,55 g, hatte also vom 10. bis 24. Tage je 117 mg an Gewicht verloren.

In zwei anderen Fällen verloren Tiere

1) in 88 Tagen 0,77 g an Gewicht (von 2,28 bis 1,51 pro Tier), d. h. der tägliche Verlust betrug 9 mg, und

2) in 88 Tagen 0,52 g (von 2,16 bis 1,64 g) d. h. 6 mg täglicher Gewichtsverlust pro Tier.

Der Wassergehalt zeigt geringere Schwankungen als das Gewicht, er bleibt in den beobachteten Fällen unter gleichen Bedingungen nahezu konstant, wenn man zur Bestimmung nur lebende Tiere verwendet. Tiere, die abgestorben einige Zeit im Wasser gelegen haben, nehmen erhebliche Mengen Wasser auf, so daß sie unverhältnismäßig schwer werden und die Körperhülle straff gespannt ist. Das ganze Tier sieht wie ein unter Druck gefüllter Schlauch aus. Zu einer Zeit, wo das mittlere Gewicht der lebenden Tiere ca. 1,75 g betrug, wogen abgestorbene Tiere im Mittel (von 11 Tieren) 2,7 g, hatten also in etwa einem Tage 1 g Wasser aufgenommen.

Der normale Wassergehalt beträgt 77,5—78,9 Proz. Durch längeres Hungern stieg er bis auf 84 Proz.

Die Trockensubstanz. Ueber die chemische Zusammensetzung der Trockensubstanz orientieren die folgenden Zahlen.

In der ersten Kolonne sind die Werte enthalten, die am Anfang der Versuchsserie XIV (s. unten) an Kontrolltieren gewonnen wurden, in der zweiten Kolonne die Werte der Schlußanalyse der Serie XIV. Zwischen beiden liegt eine Periode von 88 Tagen ohne Nahrungsaufnahme, während welcher aber noch Blut im Darm war, also noch Ansatzstoffwechsel herrschte.

Tabelle 2.

	XIV Anfang	XIV + 88 Tage Hunger
Wasserlösliche Stoffe der Trockensubstanz	13,6 Proz.	11,8 Proz.
Aetherlösliche Stoffe der Trockensubstanz	2,0 „	1 8 „
Unlösliche Stoffe der Trockensubstanz	84,4 „	86,4 „
N-Gehalt der wasserlöslichen Stoffe	10,0 „	9,4 „
N-Gehalt der ätherlöslichen Stoffe	0,2 „	
N-Gehalt der in Wasser und Aether unlöslichen Stoffe	14,1 „	12,5 „
C-Gehalt der wasserlöslichen Stoffe	40,3 „	40,5 „
C-Gehalt der unlöslichen Stoffe	50,1 „	51,6 „

Der Gehalt an Asche ergab sich im Mittel zu 3,1 Proz. der Trockensubstanz.

Die Hauptgruppen der Stoffe, die in den 3 Fraktionen durch die C- und N-Bestimmung charakterisiert sind, lassen sich in groben Umrissen ermitteln:

Die im Wasser und Aether unlöslichen Stoffe der bei 100° getrockneten Substanz müssen alles koagulierbare Eiweiß und außerdem das Chitin enthalten, das der Blutegel als Gerüstsubstanz führt (Reichard 1902).

Berechnet man von den 14,1 Proz. N dieser Fraktion nur 1,3 Proz. als Chitin, so erhält man folgende Zusammensetzung von 100 Teilen:

16 · 1,3 = 20 Teile Chitin, darin	9,2 Teile C
6,25 · 12,8 = 80 „ Eiweiß, „	41,6 „ C
	50,8 Teile C

es wäre dann ein C-Gehalt von 50,8 Proz. zu erwarten, was mit dem gefundenen Wert 50,1 sehr gut stimmt.

Die Fraktion der wasserlöslichen Stoffe enthält alle Abbauprodukte des Eiweiß, wie sie stets im Körper enthalten sind, also im wesentlichen Peptone, Polypeptide, Aminosäuren, Purinderivate. Außerdem aber die Gesamtmenge der Kohlehydrate, es sei denn, daß Cellulose oder derartige unlösliche Polysaccharide vorhanden wären.

Auch hier kann man eine Ueberschlagsrechnung ausführen, in welchen prozentualen Verhältnissen diese beiden Stoffgruppen:

a) die Produkte des Eiweißabbaus;

b) die Kohlehydrate

die Fraktion aufbauen.

Die 10 Teile N, die hier auftreten, sind nach der mittleren Zusammensetzung der fraglichen Stoffe verbunden mit 28 Teilen C und die Gesamtmenge dieser Fraktion ergibt sich zu ca. 70 Teilen. Für die Kohlehydrate blieben 30 Teile übrig, was ca. 13 Teilen C entsprechen würde. Bei dieser Verteilung müßten also in 100 Teilen der Fraktion, die beide Stoffgruppen gemischt enthält, 13 + 28 = 41 Teile C enthalten sein, was mit dem gefundenen Wert von 40,3 gut stimmt.

Die ätherlösliche Fraktion endlich enthält die Fette und in ganz verschwindender Menge Lecithine. Wir rechnen die ganze Fraktion als Fett, d. h. mit einem C-Gehalt von 75,5 Proz. Wenn diese allerdings nur ungenaue Charakterisierung der einzelnen Stoffgruppen zum Grunde gelegt wird, so setzen sich 100 Teile Trockensubstanz etwa folgendermaßen zusammen:

Eiweiß	67
Chitin	14
Abbauprodukte des Eiweiß	10
Kohlehydrate	4
Fette und Lecithine	2
Asche etc.	3
	100

Der größte Fehler in dieser Zusammenstellung dürfte in der Fraktion der wasserlöslichen Stoffe gemacht sein, wo vielleicht ein Teil des N in Form von Glukosiden oder amidierten Zuckern ent-

halten ist, wodurch die Menge der Abbauprodukte des Eiweiß verringert, die Fraktion der Kohlehydrate aber durch die kohlehydratähnlichen Glukoside etwas vermehrt werden würde, so daß sie vielleicht doppelt so groß werden könnte. Immerhin ist der Kohlehydratgehalt im Vergleich zu den Ascariden (Weinland) recht niedrig, was, wie wir sehen werden, sich auch in ihrer Stellung im Stoffwechsel ausprägt.

Für eine Reihe von Berechnungen ist es wesentlich, die Substanzmengen nicht auf 1 kg und prozentual zu kennen, sondern die Zusammensetzung eines einzigen Blutegels, wie sie die folgende Tabelle gibt, die zugleich die Anfangs- und Endanalyse eines 88-tägigen Versuches darstellt, in dem sich die Tiere im Ansatzstoffwechsel befanden.

Tabelle 3.

	2. Okt. 1906	28. Dez. 1906	Verlust in g	Verlust in Proz. der Anfangsmenge
Gesamtgewicht	2,28	1,51	— 0,77	— 34,8
Wasser	1,79	1,192	— 0,598	— 33,4
Trockensubstanz	0,49	0,318	— 0,172	— 35,0
I. Wasserlösliche Trockensubstanz	0,072	0,0374	— 0,0346	— 48,0
II. Aetherlösliche Trockensubstanz	0,0097	0,0057	— 0,004	— 41,2
III. Wasser- und ätherunlösliche Trockensubstanz	0,414	0,275	— 0,139	— 33,6
N-Gehalt der Fraktion I	0,0072	0,0035	— 0,0037	— 51,2
N- „ „ „ III	0,0583	0,0381	— 0,0202	— 34,5
C- „ „ „ I	0,0288	0,0150	— 0,0138	— 48,0
C- „ „ „ II	0,0073	0,0043	— 0,003	— 41,2
C- „ „ „ III	0,207	0,143	— 0,064	— 31,0

V. Die Ernährung des Blutegels.

Die Ernährung des Blutegels verläuft in ganz anderer Weise, wie bei den Säugetieren, anders auch, wie bei den, in Bezug auf ihren Stoffwechsel bisher untersuchten Würmern, den Ascariden.

Bei den Säugetieren erhält der Organismus in relativ kurzen Intervallen die Nahrung zugeführt und zwar in einem Zustande, der eine Reihe Vorbereitungen erfordert, bis die Nahrungsmittel derart verändert sind, daß sie dem Stoffwechsel nutzbar gemacht werden können. Fällt die Nahrungsaufnahme fort, so entwickelt sich sehr prompt das Bild des Hungerstoffwechsels.

Bei den Eingeweidewürmern kann man nicht von Perioden der Nahrungsaufnahme reden: fortwährend steht ihnen Nährmaterial

in gut ausnutzbarer Form und nahezu unbegrenzter Menge zur Verfügung und bei einer Unterbrechung des Nahrungsstromes muß man tiefgreifende Veränderungen im Stoffumsatz erwarten.

Ganz anders beim Blutegel. Nur selten kommt der medizinale Blutegel, der lediglich auf Wirbeltierblut als Nahrung angewiesen ist, dazu, dieses Bedürfnis zu befriedigen, dann aber bietet sich ihm meist die Möglichkeit, eine, im Vergleich zu seiner eigenen Masse, ganz gewaltige Menge Nährmaterial zu gewinnen (s. o.) und es handelt sich für ihn darum, den Verbrauch dieses Quantums auf eine möglichst lange Zeit auszudehnen. Wie sich diese Unterschiede im Stoffwechsel markieren, werden wir weiter unten sehen, hier soll nur die Zusammensetzung der Nahrung festgestellt und auf einige Eigentümlichkeiten in ihrer Verdauung hingewiesen werden.

Die Bestandteile der Blutegelnahrung sind gut definiert. Legen wir die Versuche zum Grunde, bei denen die Tiere Hundeblut sogen, so hat die aufgenommene Nahrung folgende Zusammensetzung:

Auf 100 Teile Hundeblut entfallen:

79,4 Wasser,
0,8 anorganische Substanzen,
19,8 organische Substanzen.

Diese letzteren sind:

Hämoglobin	15,2	darin	8,21	Teile	C,	2,47	Teile	N
Serumeiweiß	3,8	„	1,91	„	„	0,58	„	„
Fett	0,5	„	0,38	„	„	0,00	„	„
Zucker	0,2	„	0,08	„	„	0,00	„	„
Harnstoff	0,1	„	0,02	„	„	0,047	„	„
			10,60	Teile	C,	3,097	Teile	N

Das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff in der aufgenommenen Nahrung beträgt also = 1 : 3,423.

Da das Nährmaterial ganz außerordentlich gut ausnutzbar ist, so brauchen keine nennenswerten Substanzmengen als Exkremente unverarbeitet aus dem Darm entfernt werden. Dementsprechend finden wir denn auch, daß beim Blutegel nur selten Stoffe per anum entleert werden. Was entleert wird, ist, wie man gelegentlich beobachten kann, ein dunkelbraungelbes cylindrisches Gebilde, das sich leicht im Wasser mit hellgelblicher Farbe löst, offenbar Reste des stark veränderten Blutfarbstoffes. Blut aus dem Darm wird höchstens nach sehr reichlicher Nahrungsaufnahme per os, niemals per anum nach außen abgegeben. Der Abschluß des blutführenden, mit paarigen Blindsäcken besetzten, Darmes gegen den Enddarm wie gegen den Oesophagus muß beim lebensfrischen Tier ein außerordentlich guter sein, wird aber das Tier matt, so tritt Inkontinenz des Darminhaltes

auf, ein sicheres Zeichen, daß für das Tier Lebensgefahr besteht, aus der aber noch Errettung möglich ist.

Die braungelbe Exkretmasse besteht augenscheinlich aus einem Abbauprodukt des Hämoglobins, das offenbar für den Blutegel unverdaulich ist. Beigemengt ist ihr etwas Schleim, wie er von den verschiedensten Teilen des Egelkörpers produziert wird (s. u.).

Die Substanzmengen, die auf diesem Wege in das Wasser gelangen, in dem die Blutegel leben, sind äußerst gering. Es kommt gelegentlich vor, daß unmittelbar nachdem die Tiere frisches Wasser erhalten haben, einige ihren Enddarm entleeren. Man sieht die braunen Klümpchen sich bald auflösen und die ganze Flüssigkeitsmenge einen hellgelben Farbenton annehmen, wie man ihn öfters findet, wenn ein ein- oder mehrtägiger Versuch zu Ende ist. Eine sofortige Bestimmung des Gesamtstickstoffes im Wasser zeigt den Maximalwert des N, der auf diese Weise den Stoffwechselprodukten beigemengt werden kann, er ergab sich als kleiner, wie 1 mg (bei ca. 30 Tieren).

Ueber die sehr interessanten Verdauungs- und Resorptionsvorgänge im Blutegeldarm wurden keine systematischen Untersuchungen gemacht, doch sind die Beobachtungen, die sich ohne weiteres aufdrängten, von Bedeutung für die Auffassung des Stoffwechsels, weshalb sie hier, trotz ihrer Unvollständigkeit, erwähnt werden müssen.

Wenn man Tiere untersucht, die mehrere, 6, 8, 10, 20 Wochen lang keine Nahrung erhalten haben, so findet man trotzdem stets Blut in dem Darm vor, das meist ungeronnen und stets nicht gefault ist. Derartiges Blut scheint sogar mit Wasser verdünnt sehr resistent gegen Fäulnis zu sein. Worauf dieser Zustand zurückzuführen, welcher Art das bakterizide Prinzip ist, ist unbekannt.

Daß das Blut ungeronnen ist, beruht ja bekanntlich auf der Gegenwart von Hirudin, doch trifft man, wenn man eine größere Anzahl Blutegel untersucht, auch stets einzelne, in denen vollständige Gerinnung des Blutes eingetreten ist[1]).

Ist schon allein die Gegenwart derartig, dem Augenschein nach wenig veränderten Blutes im Darm auffallend, so setzt die chemische Untersuchung noch mehr in Erstaunen. Sie lehrt, daß der gesamte Farbstoff noch an koagulierbares Eiweiß gebunden ist, daß trotz eines Aufenthaltes von z. B. 2—4 Monaten in einem „Verdauungs"-

---

1) Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Jacobi war es mir möglich, an größeren Mengen von Blutegeln derartige Beobachtungen anzustellen, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

Organ, die größere Menge des Eiweiß nicht abgebaut ist. Beim Kochen scheidet sich eine rotbraunes Koagulum ab, während das Filtrat völlig farblos erscheint und keine oder nur schwache Eiweißreaktionen gibt.

Ein Blutegel, der auf einmal 9 g Blut aufgenommen hatte (s. o.), zeigte sich 35 Tage später sehr matt und wurde getötet. Der Darminhalt bestand aus tief schwarzrotem Blut von syrupöser Konsistenz, aber völlig ungeronnen. Von der sehr erheblichen Menge wurden 0,99 g zur Bestimmung der Trockensubstanz verwendet, die 27,2 Proz. betrug, also mehr wie der Körper des Blutegels, der nur 21,1 bis 22,5 Proz. Trockensubstanz enthält. In einem anderen Falle enthielt das Blut gar 38 Proz. Trockensubstanz!

Das Blut war im Blutegeldarm also sehr viel wasserärmer geworden, wasserärmer wie die Gewebe des Tieres selbst, was einen aktiven Wassertransport durch die Zellen der Darmwand bedeutet.

Da das eingeführte Blut etwa 80 Proz. Wasser enthielt, das eingedickte nur 72,8, so hatte die Konzentration nur 7,2 Proz. zugenommen.

Da etwa noch 3 g derart eingedicktes Blut im Darm waren, der ursprünglich 9 g enthalten hatte, so waren folgende Wassermengen aus dem Darm forttransportiert:

9 g Blut von 83 Proz. Wassergehalt enthalten	7,5 g H_2O
3 „ „ „ 73 „ „ „	2,2 „ „
Menge der in 35 Tagen aus dem Darm entfernten Wassers	5,3 g H_2O

Also ein Wassertransport von 150 mg pro Tag.

Das Blut oxydierte sich an der Luft und zeigte die Streifen des Oxyhämoglobins, nach Behandlung mit Schwefelammon jenen des reduzierten Hämoglobins. Beim Kochen schied sich ein ungemein voluminöses Koagulum ab; das Filtrat war klar.

35 Tage im Darm hatten also, außer der Reduktion des Oxyhämoglobins und der Eindickung keine chemischen Veränderungen am Blut bewirkt.

Der Stoffwechsel eines Säugetieres gestaltet sich sehr verschieden, je nach dem wir ihn im Zustande des Stoffansatzes, des Stoffgleichgewichtes oder des Stoffverlustes (Hunger) untersuchen, und wir müssen uns darüber klar werden, in welcher Weise beim Blutegel diese Phasen hervortreten. Einen Blutegel, der zwar seit 3 oder 4 Monaten kein Blut gesogen hat, solches aber noch in seinem Darm enthält, kann man nicht als im Zustande des Hungers befindlich ansehen. Erst wenn alles Blut resorbiert ist, beginnt der Hunger-

stoffwechsel, das Leben auf Kosten der Substanz des eigenen Körpers.

Wie weiter unten gezeigt werden wird, läßt sich ein Kriterium finden, welches es gestattet, die Zeit des Stoffansatzes von den weiteren Phasen zu trennen. Es erhebt sich dann die Frage, ob es möglich ist, einen Zustand des Stoffwechselgleichgewichtes von dem des Hungers zu unterscheiden.

Es müßte sich in diesem Zustande noch Blut im Darm befinden, von dem aber in der Zeiteinheit nur gerade so viel aufgenommen würde, wie im Stoffwechsel verbraucht wird. Daß ein solcher Grenzfall sich längere Zeit hindurch halten sollte, ist sehr unwahrscheinlich. Wäre es möglich, dem Blutegel täglich jene geringe Menge Blut zuzuführen, die er zur Erhaltung des normalen Stoffwechsels braucht, so würde auch hier der Zustand des Stoffwechselgleichgewichtes zu erreichen sein; wie die Dinge aber liegen, dürfen wir annehmen, daß nur zwei Phasen in dem, nicht besonders experimentell geleiteten Stoffwechsel vorkommen: Stoffansatz und Stoffverlust.

Wahrscheinlich wird sich ja die Größe des Stoffansatzes allmählich der Null nähern, so daß zwischen die Zeit, in welcher — bald nach dem Blutsaugen — in großem Umfange Stoffansatz erfolgt und die Zeit des Hungers sich alle Uebergänge einschieben.

VI. Die Stoffwechselprodukte.

Zur Orientierung über den Ablauf der Stoffwechselprozesse, wie sie der Blutegel bei guter Sauerstoffversorgung zeigt, seien zunächst einige qualitative Angaben gemacht.

1. Geformte Ausscheidungen.

Das auffälligste Produkt der Stoffwechseltätigkeit des Blutegels ist eine schleimartige Substanz, die von der ganzen Körperoberfläche sezerniert wird. In ganz unverkennbarer Weise produziert der anale Saugnapf in seinem ganzen Umfange einen ziemlich zähen Schleimring, die großen Schleimfetzen, die von der Dorsal- und Ventralseite des Tieres abgeschieden werden, stellen dünne Membranen dar, die eine ganz charakteristische Struktur zeigen. Auch vorn am Munde kommt es zu ringartigen Schleimbildungen. Ihrem Aussehen nach muß man die Substanz als „Schleim“ bezeichnen, aber chemisch betrachtet, handelt es sich nicht um Mucin.

Bestimmt man in den gesammelten und getrockneten Schleim-

fetzen den Stickstoffgehalt, so zeigt er sich viel geringer, wie beim Mucin (11,8—13,7 Proz.), wie folgende Zahlen beweisen:

275	mg	Schleim	enthielten	6,7	mg	N	= 2,44	Proz. N
78	„	„	„	3,0	„	„	= 3,85	„ „
50	„	„	„	2,7	„	„	= 5,40	„ „
376	„	„	„	20,8	„	„	= 5,51	„ „

Selbst die höchste Zahl: 5,5 Proz. bleibt weit hinter dem Stickstoffgehalt des Mucin zurück. Außerdem fallen die außerordentlichen Schwankungen in den Stickstoffwerten auf, die schon zeigen, daß das, was zur Analyse gelangte, kein einheitlicher Körper sein konnte.

Die mikroskopische Untersuchung des Schleims führt zu demselben Resultat. Man erkennt, daß zwei verschiedenartige Bestandteile die Schleimfetzen aufbauen: eine hauchdünne homogen erscheinende Grundmembran und dieser aufgelagert Stränge einer derber erscheinenden Substanz, die einander im wesentlichen parallel gelagert erscheinen. Die großen Schleimfetzen der Bauch- und Rückenseite lassen deutlich die Ringelung des Tieres erkennen. Im Bereich der Furchen zwischen den einzelnen (äußerlichen) Segmenten sind die Schleimmembranen etwas anders gebaut als im Bereich der Ringe. Mit Jod färbt das ganze Gebilde sich hellgelb. Auf Zusatz von Schwefelsäure behält die „Grundmembran" diese Farbe bei, während die derberen Schleimstränge sich dunkelmahagonibraun färben.

In konzentrierter Schwefelsäure löst sich der Schleim restlos.

Der Kohlenstoffgehalt fand sich im Mittel zu 42 Proz.

Die membranartigen Schleimfetzen stellen die abgestoßene Cuticula des Tieres dar. Eine derartige „Häutung", Erneuerung der abgestoßenen Cuticula erfolgt nach BAYER[1]) etwa alle 2—4 Tage. Wenn das Wasser, in dem die Tiere leben, zu verderben anfängt, noch häufiger. Ich kann diese Angaben bestätigen. Der Teil des „Schleimes", der nicht abgestoßene Cuticula ist, stellt das Sekret der hypodermalen und subhypodermalen Drüsen dar, die durch kleine Oeffnungen der Cuticula auf der Körperoberfläche ausmünden (BAYER l. c.)

Ich neige hiernach zu der Annahme, daß der Blutegel-„Schleim" im wesentlichen ein Polysaccharid darstellt, dem stickstoffhaltige Ausscheidungen irgend welcher Art beigemengt sind. Ob vielleicht *ein* Teil des Schleimstickstoffs in Form amidierter Zucker oder Chitin in ihm enthalten ist, muß vorläufig Vermutung bleiben, doch

1) EMIL BAYER, Hypodermis und neue Hautsinnesorgane der Rhynchobdelliden. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 64, 1898, p. 648—696, Taf. XXIII—XXV.

sprechen Reichards[1]) Befunde in diesem Sinne. Im Pflanzenreich finden wir ja „Schleime“, die aus Polysacchariden bestehen, während im Tierreich derartiges noch nicht bekannt war, daß aber unter der Bezeichnung „Schleim“ im Tierreich mancherlei chemisch Verschiedenes geführt wird, geht schon aus der Tatsache hervor, daß die „schleimige“ Substanz des Medusenschirms kein Mucin ist, sondern ein durch Pepsin und Trypsin leicht verdaulicher Eiweißkörper, der die Millonsche und die Xanthoproteinreaktion gibt (Krukenberg, O. v. Fürth, p. 452).

2. Ausscheidungen in gelöster Form.

a) Die Stickstoffausscheidung.

Da eine, wenn auch entfernte, Möglichkeit vorlag, daß Nitrite oder Nitrate unter den stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukten des Blutegels vorkämen, wurde in der Gesamtausscheidung, die 30 Tiere in 70 Stunden geliefert hatten, auf beide gefahndet, jedoch mit negativem Erfolge, so daß für eine quantitative Untersuchung diese beiden Stoffgruppen nicht in Betracht gezogen zu werden brauchen.

Ammoniak ist stets in den Ausscheidungen nachweisbar, eine wie bedeutende Rolle es im Stickstoffwechsel des Blutegels spielt, wird unten gezeigt werden.

Um über die Ausscheidung von Körpern der Puringruppe Aufschluß zu erhalten, wurden die Ausscheidungen verarbeitet, die 300 Tiere in 100 Stunden geliefert hatten. Die Darstellung geschah nach der Methode der Kupferfällung (Schmidt und Krüger s. Thierfelder).

Trotz Verarbeitung so erheblicher Mengen gelang der Nachweis von Harnsäure nicht, nicht einmal qualitativ, es können also nicht mehr wie 1 oder 2 mg Harnsäure vorhanden gewesen sein. Dieses Purinderivat fehlt entweder völlig, oder wird doch nur in sehr geringen Mengen gebildet.

Purinbasen sind in eben nachweisbarer Menge vorhanden, in der erwähnten Ausscheidung fanden sich (nach Kjeldahl) 1,4 mg Purinbasen Stickstoff. Da der Gesamtstickstoff in derselben Menge (in einer Probe bestimmt) etwa 80 mg betrug, so stellen allerdings die Purinderivate kaum 2 Proz. des Stickstoffs dar. Das Ammoniak war vertrieben, es handelt sich also um die Zusammensetzung der wasserlöslichen N-haltigen Produkte, die kein NH_3 sind.

---

1) Adolf Reichard, Ueber Cuticular- und Gerüstsubstanzen bei wirbellosen Tieren. Diss., Heidelberg 1902.

Die Frage, ob der Blutegel Harnstoff liefert, konnte mit Wahrscheinlichkeit verneint werden. Die Ausscheidungen von 30 Tieren in 46 Stunden lieferten im KNOP-HÜFNERschen Apparat ca. 0,3 ccm Gas, also eine kaum nennenswerte Gasentwickelung, von der man unmöglich mit Sicherheit auf die Anwesenheit von Harnstoff schließen kann. Nehmen wir aber an, das entwickelte Gas sei Harnstoffstickstoff, so ist die Menge so gering, daß es der Verarbeitung sehr großer Massen bedürfte, um durch Darstellung des Harnstoffs den sicheren Nachweis seines Vorhandenseins zu erbringen. Erst bei dem Produkt von ca. 50000 Tierstunden könnte man auf eine sichere Entscheidung rechnen.

Endlich wurde noch der Nachweis von Kreatinin versucht. Die Ausscheidung von 30 Tieren in 60 Stunden wurde auf wenige Kubikzentimeter eingeengt und damit 2 Proben (JAFFÉ) angestellt, die eine schöne tiefrote Farbe zeigten, so daß das Vorhandensein von Kreatinin damit wahrscheinlich wird.

Auch über die Stoffe der P.W.S.-Fällung können nur sehr unvollständige Angaben gemacht werden. Daß derartige Stoffe vorhanden sind, ließ sich in größeren Mengen Blutegelausscheidung mehrfach nachweisen. Was die Quantität anlangt, so scheinen etwa 30 Proz. des Stickstoffs, der nicht als NH_3 ausgeschieden wird, in der P.W.S.-Fällung zu erscheinen, doch ist der Wert recht ungenau. Er würde etwa 10 Proz. des gesamten, in löslicher Form ausgeschiedenen N ausmachen.

Immerhin sind hiermit nur wenige, in geringer Menge (absolut wie prozentual) auftretende Stoffe charakterisiert und für einen erheblichen Teil, ca. 15—20 Proz. des Gesamtstickstoffs, können wir nicht angeben, in welcher Form er zur Ausscheidung gelangt.

Nach MARCHAL (zitiert nach O. v. FÜRTH p. 268) ist unter den Endprodukten des Blutegelstoffwechsels eine alkaloidartige Substanz vorhanden, deren Platinverbindung in Nadeln und schiefen Prismen kristallisiert.

Eiweiß war unter den Ausscheidungen der Tiere nie nachweisbar, nur wenn eins gestorben war und der Inhalt seines Darmes sich nach außen entleerte, fand sich natürlich Albumin vor. Die MILLONsche Reaktion war gleichfalls stets negativ, aromatische Komplexe traten also nie in nachweisbarer Menge in die Ausscheidungen über.

b) Ausscheidung des Kohlenstoffs.

Wie fast alle Organismen scheidet auch der Blutegel eine erhebliche Menge des von ihm umgesetzten Kohlenstoffs in Form

von CO_2 aus. Wie groß diese Ausscheidung im Vergleich zur Gesamtkohlenstoffausscheidung ist, wird unten untersucht werden.

Eine sehr geringe Menge C kommt natürlich in den Purinbasen zur Ausscheidung, sie ist aber so gering, daß sie quantitativ vernachlässigt werden kann. Im Kreatinin würde gleichfalls etwas C ausgeschieden werden, aber gleichfalls eine sehr geringe Menge. Da $^2/_3$ bis $^3/_4$ des Gesamtstickstoffes als NH_3 ausgeschieden werden, so kommt nur $^1/_3$ bis $^1/_4$ dieser Menge für Stoffe in Betracht, die auch C neben N enthalten.

Eine viel bedeutendere C-Ausscheidung erfolgt in Form von Schleim. Ist auch die Zusammensetzung und damit der C-Gehalt dieser Verbindung durchaus nicht völlig konstant, so darf man doch ohne großen Fehler rechnen, daß 42 Proz. seiner Trockensubstanz von Kohlenstoff gebildet wird, wie aus gut stimmenden Analysen sich ergab.

Es ist für die ganze Auffassung des Blutegelstoffwechsels wichtig, daß außer allen diesen Arten der C-Ausscheidung noch eine Gruppe kohlenstoffhaltiger Körper abgegeben wird, die wir als unvollständige Abbauprodukte ansehen müssen.

Es gelingt zwar nicht stets, aber häufig, in den Ausscheidungen der Blutegel Essigsäure nachzuweisen. Beim Erhitzen mit Alkokol und Schwefelsäure tritt häufig der unverkennbare angenehme Geruch des Essigäther auf.

Ameisensäure oder andere flüchtige Fettsäuren wurden nicht nachgewiesen, doch ist das Vorkommen der letzteren nicht unmöglich, denn die Luft eines Gefäßes, in dem die Blutegel gelebt haben, hat einen höchst intensiven Geruch, der vielleicht von derartigen Verbindungen herstammt.

Außerdem gelang mit dem Wasser, in dem Blutegel einige Zeit gelebt hatten, meist die Jodoformreaktion. Es trat deutlicher Jodoformgeruch auf und in vielen Fällen entstand ein ziemlich reichlicher gelber Niederschlag.

Mit was für einem Stoff oder mit was für Stoffen man es hier zu tun hat, konnte bei der geringen Menge nicht ermittet werden.

Manchmal ergab Oxydation mit Kaliumpyrochromat und Schwefelsäure eine deutliche Grünfärbung, was für Alkohol sprechen würde.

Wahrscheinlich handelt es sich um Aceton, denn es gelang mitunter außer der Jodoformprobe und bei negativem Ausfall der Probe mit Kaliumpyrochromat und Schwefelsäure, die Sublimatprobe positiv zu erhalten.

Es ist für die vorliegenden Untersuchungen nicht unbedingt

nötig zu wissen, welcher jodoformbildende Körper hier ausgeschieden wird, ob Aldehyd, Alkohol, Aceton, Milchsäure oder andere Verbindungen, die die Gruppe CH_3—CH(OH)—C oder CH_3—CO—C enthalten.

Jedenfalls handelt es sich stets um Produkte eines unvollständigen Abbaues kohlenstoffhaltiger Verbindungen. Ueber die Quantität der einzelnen, hier in Betracht kommenden Verbindungen läßt sich gar nichts sagen.

Reduzierende Eigenschaften konnten an den Ausscheidungen nie beobachtet werden. Die TROMMERsche Probe und die Probe mit ammoniakalischer Silbernitratlösung fielen stets negativ aus.

Eine wichtige Frage war noch die, ob etwa noch außer CO_2 eine gasförmige Kohlenstoffverbindung unter den Ausscheidungsprodukten vorkäme, wobei wesentlich an CH_4 zu denken war, doch ergab die Untersuchung der Atemluft auf verknallbare Gase [1]), daß keine CO_2-Bildung stattgefunden hatte, so daß also diese Möglichkeit auszuschließen ist.

VII. Die Partiarprozesse des Stoffwechsels.

1. Die Stickstoffabgabe.

Die Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs ist als Maß für das Quantum Eiweiß, das im Stoffwechsel umgesetzt wird, auch beim Blutegel zu verwerten. Es kommen ja allerdings noch andere stickstoffhaltige Verbindungen als Proteine und Proteide im Blutegelkörper vor, die Lecithine, aber da ihre Menge prozentual ganz verschwindend, und außerdem ihr N-Gehalt ein außerordentlich geringer ist, so kann diese mögliche Quelle für ausgeschiedenen Stickstoff bei der quantitativen Betrachtung vollständig vernachlässigt werden.

Einen etwas größeren Fehler könnte vielleicht das Chitin und seine Beteiligung am Stoffwechsel ausmachen, doch dürfte auch dieser nicht erheblich sein.

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffs wurde in drei Portionen bestimmt:

1) Stickstoff, der in Form von NH_3 ausgeschieden wird,

2) Stickstoff, der in Lösung, aber nicht in Form von NH_3 erscheint: Reststickstoff,

3) Stickstoff, der als Schleim oder diesem anhaftend zur Ausscheidung gelangt.

---

1) Herrn Professor KOCH bin ich für die freundliche Ausführung dieser Gasanalyse, zu der im hiesigen Physiologischen Institut die Einrichtungen fehlten, zu Dank verpflichtet.

Wir wollen zunächst die Summe dieser drei Werte, also den Umfang der Gesamtstickstoffausscheidung betrachten. Nur für den unwahrscheinlichen Fall, daß N in elementarer Form abgeschieden wäre, könnte ausgeschiedener Stickstoff der Untersuchung entgangen sein. Daß nicht etwa NH_3 in die Luft des Rezipienten abgegeben und mit dem Luftstrom, der die Kohlensäure ausspülte. mit entfernt sei, lehrte die Untersuchung einer Vorlage, in der niemals NH_3 mit Nesslerschem Reagens auch nur qualitativ nachweisbar war.

Die Temperatur ist ein sehr maßgebender Faktor für die Größe des Umsatzes.

Nach den Gesichtspunkten, die oben entwickelt wurden, wurde festgestellt, nach welchem Gesetz die N-Ausscheidung mit der Temperatur steigt, und es fand sich als bester Wert für die niederen Temperaturen eine Steigerung von 1 : 1,63 für 10° Temperaturerhöhung, für die höheren Temperaturen (über 16°) betrug die Steigerung 1 : 2,2 für 10°.

Die Umrechnung erfolgt auf die Normaltemperaturen 11°, 15°, 18°, 22°, wobei für die Werte bis zu 16° eine Steigerung von 6,3 Proz. pro 1 Grad angenommen wird, für die höheren Temperaturen eine solche von 12,2 Proz. pro 1 Grad.

Man erhält dann folgende Werte für die Stickstoffausscheidung in Milligramm pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde:

Temperatur	Stickstoffausscheidung
11°	16 mg
15°	20 „
18°	26 „
22°	42 „

Diese Zahlen beziehen sich auf Tiere, die im Ansatzstoffwechsel zwischen dem 3. und 6. Monat nach der Nahrungsaufnahme leben. Im Laufe dieser 3 Monate findet keine Abnahme der Stickstoffausscheidung statt, die so groß wäre, daß sie deutlich die Fehlergrenzen überschritte, die zu etwa 5 Proz. angesetzt werden müssen.

Dagegen zeigen Tiere, die im ersten Monat nach dem Blutsaugen (3—4 Wochen) leben, einen wesentlich größeren Stickstoffumsatz. Für die Tage 20—24 nach dem Blutsaugen beträgt bei 18° C die Gesamtstickstoffausscheidung pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde 164 mg, also mehr als 6mal soviel wie im 3.—6. Monat.

Nach einem steilen Abfall im Laufe des ersten Vierteljahres nach der Nahrungsaufnahme bleibt die Stickstoffausscheidung im zweiten Vierteljahre annähernd konstant.

Nach einem halben Jahre etwa ist die Periode des Stoffansatzes

beendet und der Hunger beginnt. Aber es tritt zunächst noch gar keine nennenswerte Herabsetzung der N-Ausscheidung ein.

Im 3. Hungermonat beträgt sie bei 18° etwa 24 mg, also nur ganz unbedeutend weniger, wie im 3.—6. Monat des Ansatzstoffwechsels. Im 5. Monat des Hungers ist der Wert bei 18° auf etwa 20 gesunken, so daß dann die Abnahme wirklich deutlich wird.

Für das ganze Zeitintervall von ca. 6 Monaten, d. h. vom 3. Monat nach der Nahrungsaufnahme bis ca. zum 3. oder 4. Monat des Hungers (9.—10. Monat nach der Nahrungsaufnahme) braucht also eine Zeitkorrektur $a = b \cdot e^{-mt}$ (s. oben) nicht angebracht zu werden.

Für die ganz hohen Werte im Anfang und die niederen zum Schluß läßt sich, da zu wenig Daten vorliegen, noch keine brauchbare Formel ableiten.

Eine gute Kontrolle darüber, ob die Größe des N-Umsatzes, die die einzelnen Bestimmungen ergeben haben, richtig ist, kann man dadurch ausüben, daß man aus der Anfangskontrollanalyse und der Schlußanalyse der Versuchstiere den N-Verlust der Trockensubstanz berechnet.

Für Serie XIV (s. Tabelle am Ende) ist diese Rechnung durchgeführt und ergibt, daß 30 Tiere (im Mittel), die 88 Tage im Versuch waren, an N abgaben:

N als NH_3	364	mg
N als Schleim	95	„
Rest N	248	„
Summe	707	mg

Nach den Angaben der Tabelle 3 über den Gewichtsverlust eines einzelnen Blutegels ergibt sich, daß derselbe in 88 Tagen 23,9 mg Stickstoff verliert, also 30 Tiere 717 mg.

Die beiden Werte stimmen also gut überein.

Obgleich der Wert für die Gesamtstickstoffausscheidung für die Bilanz des Stoffwechsels von hohem Interesse ist, verlangt für die spezielle Untersuchung des Betriebsstoffwechsels ein anderer Wert ebensoviel Beachtung: Er ist die Menge N, die in löslicher Form den Tierkörper verläßt.

Der N des Schleimes nimmt eine besondere Stellung ein und stammt aller Wahrscheinlichkeit nach aus zwei sehr ungleichwertigen Quellen. Zunächst ist wohl in dem schleimigen Sekret der Hautdrüsen neben einer überwiegenden Menge stickstofffreier Verbindungen (Polysaccharide? s. oben) auch ein N-haltiger Körper vorhanden (vielleicht Chitin?), dessen N als Schleimstickstoff bestimmt wird. Außerdem aber mischen sich dem Sekret der Hautdrüsen Aus-

scheidungsprodukte bei, die in Form kleiner glänzender Körnchen oft in den Schleimfetzen nachweisbar sind. Auch wird ein Teil der allerdings quantitativ zurücktretenden Exkremente, die von Schleim umhüllt sind, in dieser N-Portion bestimmt.

Die Menge des in diesen verschiedenen Formen abgegebenen N stellt, auf Kilogramm und Stunde berechnet, schon immerhin einen nennenswerten Bruchteil des Gesamt-N-Umsatzes dar. Die Werte schwanken stark und es ist an ihnen deutlich die Steigerung unter Temperaturwirkung zu erkennen, wenn z. B. für 18° 4 mg Schleimstickstoff auf 1 kg Trockensubstanz und Stunde entfallen, während wir bei 25° schon 7,5 mg finden, und bei 11° etwa 2,5 mg beobachtet werden. Diese Steigerung entspricht einem Temperaturquotienten, der für niedere Temperaturen $Q_{10} = 1,9$, für höhere (über 18°) $Q_{10} = 2,3$ ist, d. h. die Schleim-N-Ausscheidung erfährt eine stärkere prozentuale Steigerung als der Gesamtstickstoffumsatz.

In Prozenten des Gesamtstickstoffumsatzes beträgt der Schleimstickstoff 7,8—23,4 Proz., d. h. der Anteil schwankt ganz auffällig, ohne daß in äußeren Umständen hierfür zur Zeit eine hinreichende Erklärung gegeben werden könnte. Nur treten die besonders hohen Werte vorwiegend bei hohen Temperaturen auf, da ja bei diesen die Schleimstickstoffproduktion im Vergleich zum übrigen N-Umsatz beschleunigt ist.

Ueber die Größe der Ausscheidung löslicher Stickstoffverbindungen gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

Tabelle 4.
Pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde in Milligramm ausgeschieden.

Temperatur	Stickstoff in löslichen Verbindungen ausgeschieden mg	Q_{10}
11°	13	
		1,8
15°	18	
		1,7
18°	22	
		1,5
22°	35	

Die Werte gelten für Tiere im 3. bis 6. Monat bei Stoffansatz. Q_{10} gibt den Temperaturquotienten für die verschiedenen Intervalle. Der Einfluß der Temperatursteigerung auf den Stickstoffumsatz ist, wie aus den Zahlen ersichtlich, bei hoher Temperatur etwas geringer wie bei niederer.

2. Die Stickstoffverteilung.

Nur einen der N-haltigen Körper, die zur Ausscheidung gelangen, kann man sicher isoliert quantitativ bestimmen, das Ammoniak. Aber

dieser Stoff spielt im Stoffwechsel des Blutegels etwa die Rolle unter den N-haltigen Endprodukten wie der Harnstoff bei den Säugetieren, er stellt die größere Menge des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes dar. Zugleich gibt sein prozentuales Verhältnis zum ausgeschiedenen Gesamtstickstoff ein Maß für die Vollständigkeit des Abbaues, den die Eiweißkörper im Stoffwechsel erfahren. Es ist das energieärmste N-haltige Produkt der Stoffwechseltätigkeit des Blutegels, während die anderen Stoffe, die wir erhalten, noch mehr oder minder Energiemengen enthalten, die dem Tier nicht nutzbar gemacht sind, z. B. die Purinbasen oder die Stoffe der Phosphorwolframsäure-Fällung.

Der Anteil, den das Ammoniak an der Gesamtstickstoffausscheidung nimmt, schwankt bei Tieren mittleren Ernährungszustandes innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Manchmal sind es nur 40 Proz. des Gesamt-N, manchmal steigt die Menge auf 67 Proz. Unter 34 Fällen lag z. B. der Wert 14mal zwischen 40 und 50 Proz., 13mal zwischen 50 und 60 und 7mal oberhalb 60 Proz.

Eine Abhängigkeit der relativen NH_3-Werte von der Temperatur läßt sich nicht mit Sicherheit nachweisen, es hat zwar den Anschein, als ob bei den mittleren Temperaturen zwischen 17,5 und 20,5° die höchsten Werte erreicht würden, während sowohl bei höheren wie bei niedrigeren Temperaturen ein geringerer Anteil des N als NH_3 erschiene, aber mit Sicherheit läßt sich das nicht behaupten.

Da nicht in allen Serien die Menge des Stickstoffes bestimmt wurde, der als Schleim zur Ausscheidung gelangt, so erhalten wir ein größeres Vergleichsmaterial, wenn wir nur den Anteil betrachten, den das Ammoniak an der Stickstoffausscheidung nimmt, die in löslicher Form ins Wasser gelangt.

Es scheint ja zunächst fraglich, ob es gerechtfertigt ist, diesen Ansatz zu machen, aber die Bedeutung des Schleimes und damit auch des in ihm enthaltenen Stickstoffes ist, wie oben betont, eine etwas andere, als die der Endprodukte des Betriebsstoffwechsels.

Natürlich stellt im Vergleich zum Stickstoff der wasserlöslichen Verbindungen der Ammoniak-N einen höheren Prozentsatz dar, wie im Vergleich zum Gesamt-N. Die Werte schwanken zwischen ca. 40 und 75 Proz. Bei dieser Art der Vergleichung treten deutlich einige Faktoren hervor, die für die relative Höhe der NH_3-Ausscheidung maßgebend sind.

Der, schon oben vermutete, Einfluß der Temperatur wird für höhere Temperaturen durchaus deutlich.

Für Tiere des 3. und 4. Hungermonats gelten folgende Werte: Es erscheinen von löslichen Stickstoffverbindungen in Form von NH_3

bei 12,2° — 62 Proz. (Mittel aus 7 Bestimmungen)
„ 17,9° — 67 „ („ „ 6 „)
„ 23,1° — 53 „ („ „ 4 „)

Es ist also nicht zu verkennen, daß der Eiweißabbau bei höherer Temperatur ein weniger vollständiger ist als bei mittlerer. Der Unterschied der niederen Temperaturen gegenüber den mittleren ist gering und vielleicht nur auf ein Moment zu schieben, das hervortritt, wenn man längere Zeiträume überblickt. Es scheint nämlich, daß mit der Dauer des Hungers der prozentuale Wert des Ammoniakstickstoffes abnimmt.

Während in Serie XIV gegen Anfang bei 17,9° — 67 Proz. als NH_3 erschienen, sind es 50 Tage später bei derselben Temperatur nur noch 61 Proz.

In Serie XVIII (6. Hungermonat) treten bei 11,3° — 58,5 Proz. (Mittel aus 12 Bestimmungen) als NH_3 auf, wieder mehrere Prozent weniger als in Monat 3 und 4, wo es 62 Proz. sind.

Dieses Absinken entspricht dem Uebergang von Ansatzstoffwechsel zu Verluststoffwechsel (Hungerstoffwechsel).

Doch ist die Erscheinung, daß im Hunger die relative NH_3-Menge vermindert ist, keine durchgehende, da im 5. Hungermonat (11. Monat nach der letzten Nahrungsaufnahme) wieder Werte von 68 Proz. NH_3-Bildung bei 17,9° beobachtet wurden. Bei höheren Temperaturen, 20°, sinkt auch hier das NH_3-Verhältnis auf 52 Proz.

Eine starke Nahrungszufuhr wirkt nun aber nicht etwa in dem Sinne, daß der prozentuale Wert von NH_3 höher wird, wie bei Tieren im 3.—4. Monat bei Ansatzstoffwechsel, sondern 2—3 Wochen nach dem Blutsaugen beträgt der — absolut recht hohe — NH_3-Wert relativ nur ca. 48 Proz. des löslichen Gesamtstickstoffes, also sogar ganz besonders wenig.

Die komplexe Natur des ausgeschiedenen NH_3 wird später noch deutlich hervortreten, so daß diese scheinbaren Unregelmäßigkeiten nicht auffallen können.

3. Die Kohlenstoffabgabe.

Ebenso wie bei der Stickstoffausscheidung können wir bei der des Kohlenstoffes drei Fraktionen unterscheiden:

1) Kohlenstoff, der als CO_2 ausgeschieden wird;

2) Kohlenstoff in wasserlöslichen Verbindungen, die nicht CO_2 sind, und a) N-haltig sind: Purinbasen, Aminosäuren; b) N-frei sind: Essigsäure, Aceton, Phenole;

3) Kohlenstoff, der als Schleim zur Ausscheidung gelangt.

Die Gesamtkohlenstoffmenge, die die Blutegel abgeben, wurde

nur in relativ wenigen Versuchen direkt durch C-Bestimmung nach MESSINGER (s. o.) und Addition des C aus der CO_2 und aus dem Schleim bestimmt (s. Serie XXIV). In den großen Serien, die hauptsächlich diesen Ausführungen über den normalen Stoffwechsel zum Grunde liegen, müssen wir die indirekte Bestimmung aus der Differenz des C-Gehaltes der Tiere zu Anfang und Ende des Versuches verwenden. Für die Gesamt-N-Ausscheidung konnte oben gezeigt werden, wie gut dieser Wert mit der Summe der direkt gefundenen übereinstimmt. Nach Tabelle 3 verliert ein Tier in 88 Tagen an C folgende Mengen:

in der wasserlöslichen Fraktion	13,8 mg
" " ätherlöslichen Fraktion	3,0 "
" " unlöslichen Fraktion	70,0 "
Summa	86,8 mg.

Der Gesamtkohlenstoffverlust der Tiere in Serie XIV beträgt also für 88 Tage: 2420 mg.

Im einzelnen bestimmt wurde nur der C, der als CO_2, und jener, der als Schleim ausgeschieden wurde. Diese beiden Werte sind in 88 Tagen (Serie XIV) von 30 Tieren:

C als CO_2	1130 mg
C als Schleim	420 "
	1650 mg.

Es fehlen also 770 mg oder 32 Proz. des C, die in anderer Form ausgeschieden sind. Es sind dies die oben unter 2 bezeichneten N-haltigen und N-freien Verbindungen.

In Serie XVIII stellt sich die Gesamtkohlenstoffausscheidung folgendermaßen:

C als CO_2	302 mg
C als Schleim	190 "
	492 mg.

Gesamt-C 965 mg, also 473 mg oder 49 Proz. in anderer Form als CO_2 und Schleim.

Und Serie XXIV liefert folgende Werte:

C als CO_2	581 mg
C als Schleim	87 "
	668 mg.

Gesamt-C 1160 mg, also 592 mg oder 51,3 Proz. nicht als CO_2 oder Schleim.

Das Verhältnis der Gesamtausscheidung von C:N stellt sich danach folgendermaßen:

Serie XIV:	C:N = 1:3,41	Ansatzstoffwechsel	
Serie XVIII:	C:N = 1:4,0	3. Monat	Hunger
Serie XXIV:	C:N = 1:4,3	5. Monat	Hunger

Mit der Dauer des Hungers steigt also in deutlicher Weise das Verhältnis von C : N, d. h. es werden in den späteren Stadien des Hungers mehr N-freie Substanzen umgesetzt, als in den ersten Monaten. Subtrahiert man das Eiweißverhältnis von C : N = 3,3 von den obigen Proportionen, so erhält man die Menge des verbrauchten C, der nicht aus Eiweiß stammt.

Auf 1 Teil Eiweiß werden also umgesetzt an C, der nicht aus Eiweiß stammt:

Serie XIV:	0,08	Teile C (Ansatzstoffwechsel)
Serie XVIII:	0,60	Hunger
Serie XXIV:	1,00	Hunger

Diese Stoffe sind Kohlehydrate mit ca. 44 Proz. C-Gehalt und Fette mit ca. 76 Proz. C. Da Fette und Kohlehydrate etwa im Verhältnis von 1 : 6 im Blutegel vorhanden sind, so erhält man die Menge N-freier Substanzen, d. h. die Summe der Kohlehydrate und Fette, die umgesetzt sind, wenn man die C-Werte mit 2,2 multipliziert[1]). Es wird danach umgesetzt auf 1 Teil Eiweiß:

in Serie XIV:	0,18	Teile N-freie Substanzen
„ Serie XVIII:	1,32	„ „ „
„ Serie XXIV:	2,20	„ „ „

Das Ende der Serie XIV stellt das Ende des Ansatzstoffwechsels dar, in dem sehr wenig Kohlehydrate und Fette umgesetzt werden. Von da an steigt die Menge dieser N-freien Verbindungen, die in der Zeiteinheit verbraucht werden, steil an. Die Steigerung für einen Monat ist im Hunger $Q_m = 1,33$.

Bevor wir den Wert C : N, wie er aus Serie XIV und XVIII berechnet und in Serie XXIV direkt bestimmt wurde, bei der Umrechnung der Versuche verwenden, muß noch die Frage erörtert werden, ob außer der Veränderung des Wertes mit dem Ernährungszustande auch die Temperatur von Einfluß auf die Größe der C : N-Proportion ist.

Wenn wir zunächst einige große Schwankungen außer acht lassen, deren Bedeutung später diskutiert werden soll, so ergibt sich eine ausgesprochene Steigerung des Verhältnisses C : N mit der Temperatur. Während bei 12,5° die Proportion etwa 3,9 beträgt, steigt sie bei 18° auf etwa 4,5, und wir können dementsprechend auch für diesen Wert ein Q_{10} angeben, einen Faktor, der angibt, um wieviel bei 10° Temperaturerhöhung das Verhältnis C : N wächst. Es ist in diesem Falle $Q_{10} = 1,513$, d. h. bei 1° Temperaturerhöhung wächst das Verhältnis um 5,13 Proz.

1) $\frac{6x}{7} \cdot 2,28 + \frac{x}{7} \cdot 1,27$.

Es sind also nunmehr die Werte bekannt, nach denen für jeden Fall die Größe der Proportion C : N angegeben werden kann.

Es seien aber noch zunächst die beiden Fraktionen des Kohlenstoffes etwas näher betrachtet, die in den meisten Versuchen getrennt bestimmt wurden.

4. Abgabe von Kohlenstoff in Form von Schleim.

Wie schon erwähnt, besteht der Schleim, den die Blutegel beständig und in nicht geringer Menge produzieren, im wesentlichen aus einem Polysaccharid, so daß ein C-Gehalt von 42 Proz. zu erwarten war, ein Wert, der durch die Ergebnisse der C-Bestimmung nach MESSINGER (s. o.) bestätigt wurde.

Unter Zugrundelegung dieses Prozentgehaltes wurde aus der Schleimtrockensubstanz die C-Abgabe berechnet.

Deutlich tritt der Einfluß der Temperatur hervor. Es beträgt die ausgeschiedene C-Menge pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde in Serie XIV:

bei 11° — 8,5 mg
„ 18° — 15,0 „
„ 25° — 30,0 „

$Q_{10} = 2{,}09$ (11°–18°); $Q_{10} = 2{,}43$ (18°–25°)

Die Temperatursteigerung ist also zwischen 11 und 18° etwas geringer als bei höheren Werten.

5. Abgabe von Kohlenstoff in Form von CO_2.

Die Größe der CO_2-Ausscheidung wurde bei allen Versuchen bestimmt, so daß hier ein größeres Vergleichsmaterial vorliegt, wie für den Schleim.

Eine generelle Uebersicht mögen die folgenden Werte geben, aus denen die Menge des abgegebenen C (als CO_2) bei verschiedenem Ernährungszustande und verschiedener Temperatur der Versuchsobjekte ersichtlich ist.

Tiere, die 3 Wochen vorher reichlich Säugetierblut erhalten hatten (Serie XXII), gaben pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde ab:

bei 16,2° — 32 mg
„ 18,4° — 55 „

$Q_{10} = 4{,}3$

Vorher hatten dieselben Tiere, als sie ca. 3 Monate nach der Nahrungsaufnahme standen

bei 10° — 30 mg
„ 18° — 58 „
„ 24° — 143 „

$Q_{10} = 2{,}2$ (10°–18°); $Q_{10} = 3{,}4$ (18°–24°)

produziert, und nachdem sie noch weitere 6 Monate, also im ganzen

ca. 9 Monate, ohne Nahrung geblieben waren (Serie XVIII), gaben sie ab:

$$\left.\begin{array}{l}\text{bei } 11^\circ - 13{,}4 \text{ mg} \\ \text{„ } 18^\circ - 27 \text{ „}\end{array}\right\} Q_{10} = 2{,}4$$

Tiere, die etwa 6 Monate vor dem Versuch keine Nahrung aufgenommen hatten (Serie XIV) produzierten an C in Form von CO_2:

$$\begin{array}{l}\text{bei } 11^\circ - 21 \text{ mg} \\ \text{„ } 18^\circ - 47 \text{ „} \\ \text{„ } 25^\circ - 94 \text{ „}\end{array} \begin{array}{l}\} Q_{10} = 2{,}9 \\ \} Q_{10} = 2{,}4\end{array}$$

Nach 10—11 Monaten von der letzten Nahrungsaufnahme an, d. h. im 5. Monate des Hungers, wurden folgende Werte für C als CO_2 festgestellt:

$$\begin{array}{l}\text{bei } 12{,}5^\circ - 19 \text{ mg} \\ \text{„ } 18^\circ \quad - 50 \text{ „} \\ \text{„ } 20^\circ \quad - 71 \text{ „}\end{array} \begin{array}{l}\} Q_{10} = 4{,}40 \\ \} Q_{10} = 2{,}56\end{array}$$

Es ist hieraus zunächst die Abhängigkeit der CO_2-Ausscheidung vom Ernährungszustande ersichtlich, denn bei gleicher Temperatur, bei 18° C, produzieren die Tiere pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde:

im	3.	Monat	(Stoffansatz)	58 mg C als CO_2
„	5.	„	„	47 „
„	9.	„	(3. Hungermonat)	27 „
„	11.	„	(5. „	50 „

In der Zeit des Stoffansatzes und in den ersten Monaten des Hungerns fällt der Wert der CO_2-Ausscheidung ziemlich rasch ab. Für die Interpolation in diesem Zeitraum kann man eine monatliche Abnahme Qm = $1{,}11^{-1}$ ansetzen. Bei längerer Dauer des Hungers steigt die CO_2-Abgabe wieder, und zwar ziemlich stark an, und wir werden unten sehen, daß diese Veränderung einer solchen des Stoffwechselmaterials, einer reichlichen Verarbeitung von Kohlehydraten entspricht.

Wenn auch im allgemeinen die Steigerung der CO_2-Ausscheidung durch Temperaturwirkung sehr deutlich ist, so gibt es doch ein Temperaturintervall, das sich der Gesetzmäßigkeit nicht fügt. Es liegt gerade um 18° C herum. Wir sehen, wie bei genauer Betrachtung der Tabellen (am Schluß der Arbeit) auffallen wird, daß von etwa 17,8° bis etwa 19,8° keine Steigerung der CO_2-Abgabe erfolgt, ja, daß gelegentlich die höheren Temperaturen in diesem Intervall niederere Werte liefern als geringere Temperaturen.

Eine derartige Erscheinung ist schon von Vernon [1]) beobachtet worden, der die CO_2-Abgabe verschiedener Wirbelloser als Temperaturfunktion darstellte.

1) Vernon, The relation of the respiratory exchange of cold-blood animals to temperature. Part II. Journal of Physiologie, Vol. 21, 1897, p. 443—496.

Eine Interpretation dieses Befundes ist nicht möglich, solange man nicht den ganzen Stoffwechsel berücksichtigt. Die großen Unterschiede der Art des Stoffumsatzes bei niederen und höheren Temperaturen, wie sie die späteren Kapitel zeigen werden, machen derartige Unregelmäßigkeiten im Verlauf der Temperaturkurve plausibel. Die CO_2, die wir bestimmen, stammt eben aus sehr verschiedenen Stoffen und Prozessen, und was wir feststellen, ist eine komplizierte Summe, deren einzelne Glieder zunächst unbekannt sind.

6. Der Sauerstoffverbrauch.

Die Menge des verbrauchten Sauerstoffs der Luft (und des Wassers) ist ein gutes Maß für die Intensität der Oxydationsprozesse, die sich im Stoffwechsel des Blutegels abspielen. Ein besseres Maß, als die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure, denn erstens wird nicht in allen Prozessen, bei denen Sauerstoff verbraucht wird, Kohlensäure gebildet, und zweitens kann von der ausgeschiedenen Kohlensäure ein Teil auch aus anderen als Oxydationsprozessen stammen (s. u.).

Die Größe des Sauerstoffverbrauches ist, wie alle Faktoren bei chemischen Reaktionen, in hervorragendem Maße von der Temperatur abhängig.

Das Temperaturgesetz, dem diese Funktion folgt, und das wie üblich durch den Faktor Q_{10} bestimmt ist, ist für hohe und niedere Temperaturen nicht ganz gleich, sondern wächst in der Weise, daß

bis zu 14° $Q_{10} = 2,4$,
von 14—16° $Q_{10} = 2,5$,
16—20° $Q_{10} = 2,7$,
20—24° $Q_{10} = 3,0$ ist;

mit diesen Werten rechnen wir alle Beobachtungen um auf die folgenden Normaltemperaturen:

alle Werte bis 14° auf 11°
14—16° „ 15°
16—20° „ 18°
20—24° „ 22°

Man erhält dann die folgenden Werte für den Sauerstoffverbrauch in Milligramm, für 1 kg Trockensubstanz und 1 Stunde.

Tabelle 5.

Temperatur C	Stoffansatz Serie XIV mg	Hunger 3. Monat Serie XVIII mg	Verhältnis der Werte beider Serien
11°	104	42	1 : 2,5
15°	160	71	1 : 2,3
18°	225	108	1 : 2,1
22°	346	132	1 : 2,6

Der Sauerstoffverbrauch bei 11° C verhält sich zu jenem bei 22° in beiden Versuchen ziemlich nahe gleich, bei Serie XIV = 1 : 3,3, bei Serie XVIII = 1 : 3,2, d. h. der Zusammenhang von Temperatursteigerung und vermehrtem Sauerstoffverbrauch ist in beiden Fällen derselbe.

Eine Ergänzung dieser Erfahrungen geben die Werte des Sauerstoffverbrauchs für Tiere, die 2—3 Wochen vor Beginn der Versuchsserie in reichlicher Menge Säugetierblut gesogen hatten (Serie XXII). Hier beträgt der Sauerstoffverbrauch bei 18° 728 mg, d. h. 3,2mal so viel wie bei Tieren, die vor 3—4 Monaten Nahrung bekamen, 8,7mal so viel wie bei Tieren, die 9 Monate ohne neue Nahrungszufuhr blieben und etwa 3 Monate dieser Zeit wirklich hungerten.

In dem letzten Monat der Serie XIV (6. Monat nach Nahrungsaufnahme) tritt eine deutliche Verminderung des Sauerstoffverbrauches ein. Die Versuche reichen nicht aus, um für alle Temperaturen die verringerten Werte zu zeigen, doch erhält man z. B. für den Sauerstoffverbrauch bei 18° einen Mittelwert (aus 8 Beobachtungen) von 191 mg pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde, anstatt 225 (Mittel aus 27 Beobachtungen) für die Monate 3 und 4 nach der Nahrungsaufnahme, während für den 3. Hungermonat (Serie XVIII) 108 mg gefunden wurden.

Der große Einfluß des Ernährungszustandes auf den Umfang der Oxydationsprozesse geht aus diesen Zusammenstellungen deutlich hervor.

Die Gleichartigkeit des Temperaturgesetzes für den Sauerstoffverbrauch erhält sich nicht, wenn man über die ersten Monate des Hungers hinausgeht. Im 5. Hungermonat (11. Monat nach Nahrungsaufnahme) betrug der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde:

bei 11,0°	— 55	$Q_{10} = 1,7$
„ 12,5°	— 61	
„ 15,0°	— 68	
„ 18,0°	— 126	$Q_{10} = 3,43$
„ 18,4°	— 140	
„ 20,0°	— 132	$Q_{10} = 1,33^{-1}$

Es steigt hier also von Werten, die bei 15° kaum von denen des 3. Hungermonats abweichen, die Sauerstoffaufnahme sehr rasch mit der Temperatur, erreicht bei 18° einen höheren Wert als im 3. Hungermonat und bei 18,4° ein Maximum, nach dessen Ueberschreitung ein ziemlich erhebliches Absinken erfolgt. Es liegt nahe, die hohen Werte für den Sauerstoffverbrauch, die wir bei 18° erhalten, mit der unter gleichen Bedingungen im 5. Hungermonat so

bedeutend gesteigerten CO_2-Ausscheidung in Verbindung zu bringen, und für beide dieselbe Ursache anzunehmen.

Die Temperatur und der Ernährungszustand sind nicht die einzigen Faktoren, die verändernd auf den Sauerstoffverbrauch einwirken. Bei guter Uebereinstimmung der Mehrzahl der Beobachtungen, die auf gleiche Temperaturbedingungen reduziert sind, finden sich unmittelbar hintereinander, also bei Tieren gleichen Ernährungszustandes, so große Schwankungen in dem Sauerstoffverbrauch, daß sicher auf das Vorhandensein anderweitiger Bedingungen geschlossen werden muß, da die Abweichungen weit außerhalb der möglichen Fehlergrenzen liegen. Nehmen wir die Fehler selbst zu der unwahrscheinlichen Höhe von 6 Proz. an, so erklären sie die besagten Schwankungen doch noch lange nicht. Dafür, daß es sich nicht um zufällige Irrtümer in der Bestimmung handelt, geben auch die anderen, in entsprechendem Sinne veränderten Stoffwechselprodukte ein deutliches Zeugnis ab.

Wie groß derartige Abweichungen sein können, zeige die folgende Angabe. Bei 18° (umgerechnet) nahmen in Serie XIV die Tiere in den extremen Fällen an Sauerstoff auf: 138 und 280 mg pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde, während 225 mg nicht nur den rechnerischen Mittelwert darstellt, sondern direkt bei 18° beobachtet wurde, und auch die Mehrzahl der Werte nur innerhalb der zu erwartenden Fehlergrenzen von dem Mittelwert abwich.

Solche Fälle sind noch vielfach aus den Tabellen zu entnehmen, ohne daß eine genügende Erklärung zu finden wäre. Recht bemerkenswert scheint die Beobachtung, daß oft ein abnorm hoher und ein abnorm niederer Wert zeitlich unmittelbar aufeinander folgen. Ein derartiges Verhalten könnte darauf beruhen, daß selbstregulatorisch auf hohen Sauerstoffverbrauch eine Herabsetzung, auf niederen eine Erhöhung des Verbrauchs erfolgt, die bei der Trägheit des ganzen Stoffwechsels des Blutegels recht wohl durch eine Anzahl von Stunden und damit durch den Uebergang von einer Versuchsperiode (ca. 24 Stunden) zur nächsten voneinander getrennt sein könnten.

Ob die Belichtung einen (reflektorischen) Einfluß auf die Größe des Sauerstoffverbrauchs hat, konnte nicht ermittelt werden, da alle Versuche im dunklen Thermostaten gemacht wurden.

7. Die Schleimproduktion.

Wie schon betont, stellt der Schleim kein chemisch einheitliches Gebilde dar und es können daher nicht ohne weiteres die Angaben

über die Ausscheidung von Schleimstickstoff als ein Maß für die Ausscheidung des Schleims dienen. Hierzu muß vielmehr die Trockensubstanzmenge untersucht werden.

Wie Versuch XIV ergibt, beträgt die Menge Schleimtrockensubstanz, die pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde abgegeben wird,

bei 11°	im Mittel	19	mg
„ 18°	„ „	40	„
„ 25°	„ „	68	„

Die Temperaturbeeinflussung ist also auch hier sehr deutlich. Die Werte sind aber mit ziemlich großen Fehlern behaftet, da nicht immer aller Schleim, der an einem Tage produziert wird, in der Bestimmung des Stoffwechsels dieses Tages enthalten ist, doch gleichen sich diese Fehler bei längeren Serien aus.

Auch die Veränderung mit der Zeit ist deutlich, wie folgende Angabe zeigt. Schleimtrockensubstanz pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde ausgeschieden:

6. Monat, Ansatz	bei 12,7°	— 22,6 mg
4. Hungermonat	„ 12,7°	— 15 „

Die Abnahme Qm pro Monat beträgt also 7,5 Proz. oder Qm $= 1{,}075^{-1}$.

VIII. Die Beziehungen der Partiarprozesse zueinander.

In der Stoffwechselphysiologie erfreut sich ein Wert einer ganz außerordentlichen Schätzung: der respiratorische Quotient $\frac{CO_2}{O}$, der ungezählte Male bestimmt worden ist und aus dessen Veränderungen Schlüsse auf Veränderungen des Stoffumsatzes gezogen wurden. Ohne diesem altehrwürdigen Werte in seiner Verwendung bei der speziellen Stoffwechsellehre der Säugetiere zu nahe treten zu wollen, kann man sich doch kaum des Eindrucks erwehren, als hätte er in der vergleichenden Stoffwechsellehre bisher mehr geschadet als genützt. Die Erfahrungen am Stoffwechsel des Blutegels geben ziemlich reichliches Material zu einer Kritik der Bedeutung dieses Wertes.

Es ist lediglich eine Bequemlichkeit, wenn der respiratorische Quotient in der üblichen Form $\frac{CO_2}{O}$, beides in Volumen ausgedrückt, geschrieben wird, denn da alle anderen Werte im Stoffwechsel in Gewicht angegeben werden, dürfte es auch für ihn zweckmäßig sein. Natürlich darf man dann nicht die CO_2 mit dem Sauerstoff vergleichen, sondern man setzt in Proportion die Größen der Sauerstoffaufnahme

und des Sauerstoffs, der in Form von CO_2 den Organismus verläßt, d. h. das Gewicht der CO_2 multipliziert mit 0,728.

Würde die gesamte CO_2 aus Oxydationen stammen, so könnte höchstens soviel O ausgeschieden werden, wie aufgenommen wurde, der Quotient könnte im Grenzfalle = 1 werden, würde aber sonst stets ein echter Bruch bleiben.

Der Grenzwert 1 kann nur erreicht werden, wenn der oxydierte Stoff soviel Sauerstoff enthält, wie erforderlich ist, um allen H in H_2O überzuführen. Im Organismus würden nur die Kohlehydrate diesen Bedingungen genügen.

Wird ein Fett oxydiert, so muß die Menge O, die als CO_2 erscheint, stets geringer sein als 1, denn pro 1 Grammolekül z. B. Palmitin $C_3H_5(C_{16}H_{31}O_2)_3$ sind 686 g O erforderlich, um den Wasserstoff zu Wasser zu oxydieren. Von den gesamten 2324 g O, die zur Oxydation eines Grammolekül (806 g) Palmitin erforderlich sind, erscheinen nur 1638 g als CO_2 wieder. Im Maximum, bei vollständiger Oxydation, ist also der respiratorische Quotient = 0,7. Rechnet man für Eiweiß eine Zusammensetzung von 52 Teilen C, 7 Teilen H. 22 Teilen O, 16 Teilen N und 2 Teilen S, so ergibt sich als höchster möglicher respiratorischer Quotient 0,77.

Nehmen außer den Oxydationsprozessen noch andere Vorgänge an der CO_2-Bildung teil, so kann natürlich der Wert des in Form von CO_2 ausgeschiedenen Sauerstoffes die Menge des verbrauchten elementaren Sauerstoffes überschreiten, ein Fall, für dessen Realexistenz wir im Pflanzenreich zahlreiche Beispiele haben, z. B. bei den gärungserregenden Bakterien und Pilzen.

Aber auch wenn der Wert von $\frac{CO_2}{O}$ hinter dem möglichen Maximum zurückbleibt, können Spaltungen an der CO_2-Bildung beteiligt sein; ob sie es tatsächlich sind, muß von Fall zu Fall entschieden werden.

Wenn beim Säugetier eine Schwankung des respiratorischen Quotienten beobachtet wird, so zieht man stets den Schluß, daß sich die Zusammensetzung des Stoffwechselmaterials geändert hat, daß die Menge Eiweiß, Kohlehydrate oder Fette, die umgesetzt werden, eine andere geworden sei. Ohne an dieser Stelle darauf einzugehen, ob ein solcher Schluß in allen Fällen gerechtfertigt ist, sei nur betont, daß für den Blutegel eine derartige Interpretation keineswegs zwingend ist, da neben den Oxydationen auch die Spaltungen eine bedeutende Rolle spielen, wie weiter unten noch genauer gezeigt werden wird.

Auch wenn keine Spaltungen interkurrieren und das Stoffwechsel-

material dasselbe bleibt, kann der respiratorische Quotient Schwankungen zeigen, die auf der Entstehung unvollständiger Oxydationsprodukte beruhen.

Ein angenommenes Beispiel mag den Vorgang erläutern: Es sollen von 1 Grammolekül (180 g) Zucker 90 g völlig oxydiert werden, so daß aller C als CO_2, aller H als H_2O erscheint, während die weiteren 90 g zu 3 Grammolekülen Ameisensäure CH_2O_2 umgewandelt werden.

Dabei verbraucht:

1/2 Grammolekül zu vollständiger Oxydation	96 g O
1/2 Grammolekül zu unvollständiger Oxydation	48 g O
Summa:	144 g O

Als CO_2 erscheinen in diesem Falle nur 96 g O (von der vollständigen Oxydation), so daß der respiratorische Quotient 144/96 oder 0,665 ist, anstatt 1,0 wie er es bei vollständiger sein würde.

Wenn also an irgend einem Organismus eine Veränderung des respiratorischen Quotienten beobachtet wird, so kann diese Veränderung folgende, sehr verschiedene Ursachen haben.

I. Das Stoffwechselmaterial ist unverändert:

a) Die Oxydation ist vollständiger oder weniger vollständig geworden.

b) Es hat sich das Verhältnis, in dem Spaltungen und Oxydationen an der CO_2-Bildung beteiligt sind, verändert.

II. Das Stoffwechselmaterial hat sich geändert.

Natürlich schließen sich diese Möglichkeiten nicht gegenseitig aus, vielmehr werden wir sehen, daß beim Blutegel alle Möglichkeiten realisiert sind, so daß eine Veränderung der respiratorischen Quotienten eine sehr vieldeutige Erscheinung ist.

Es sollen nunmehr die tatsächlichen Werte des respiratorischen Quotienten angegeben werden.

Wenn man die Werte nach der Zeitdauer ordnet, die von der letzten Nahrungsaufnahme vergangen ist, so sieht man den Quotienten dauernd anwachsen.

3 Wochen nach dem Blutsaugen (Serie XXII) ergab sich als Mittel aus 12 Bestimmungen, die nur wenig voneinander abweichen, als Mittelwert 0,53 bei 18°. Im 3.—4. Monat (Serie XIV) nach der Nahrungsaufnahme halten sich alle die zahlreichen Werte, die bestimmt wurden, zwischen 0,4 und 0,7 (in mehr als 80 Bestimmungen). Man erhält

bei 18°	Quotient	= 0,57
„ 20°	„	= 0,59
„ 23°	„	= 0,53

In den letzten Tagen der Serie XIV, wo der Blutinhalt des Darmes aufgezehrt war, betrug bei 18° der Quotient 0,61, also wesentlich mehr, wie bei gleicher Temperatur 3 Monate früher.

Sehr stark weichen von diesen Zahlen die Werte ab, die man im Hungerstoffwechsel erhält, sie sind stets wesentlich höher.

Im 3. Hungermonat beträgt der Quotient (Serie XVIII):

bei 11,7°	1,01
„ 18°	0,95
„ 20°	0,94

Im 5. Hungermonat (Serie XXIV):

bei 14°	1,03
„ 19°	0,98

Der Einfluß der Temperatur auf die Größe des Quotienten ist deutlich zu sehen, doch ist kein einheitlicher Sinn in der Beeinflussung zu erkennen, was bei der komplexen Natur des Faktors auch nicht wundernehmen kann.

Einen Schluß kann man aber doch schon aus den mitgeteilten Werten ziehen: da Werte vorkommen, die größer sind wie 1,0, so müssen bei der CO_2-Produktion auch Spaltungen außer den Oxydationen beteiligt sein. Ja, wir dürfen noch weiter gehen: Wie unten gezeigt werden wird, ist der Stoffwechsel des Blutegels ein fast reiner Eiweißstoffwechsel und es könnte daher der respiratorische Quotient, wenn nur Oxydationen an der CO_2-Bildung beteiligt wären, nicht höher werden, wie 0,77. Die geringen Mengen Kohlehydrate, die umgesetzt werden, könnten diesen Wert nicht nennenswert erhöhen, er stellt vielmehr bereits einen oberen Grenzwert dar, der gar nicht erreicht werden kann, da die Oxydation des Eiweißes im Stoffwechsel des Blutegels eine unvollständige ist, wodurch der Wert heruntergedrückt wird. Es ist wahrscheinlich, daß auch da, wo der respiratorische Quotient kleiner ist wie 0,77, ein Teil des gebildeten CO_2 aus Spaltungen stammt, aber der Beweis dafür ist nicht zu erbringen.

In allen Hungerversuchen liegt nun aber der Wert des Quotienten wesentlich oberhalb 0,77, so daß hier kein Zweifel bestehen kann, daß CO_2 durch Spaltungen gebildet worden ist. Die Menge dieser CO_2 beträgt in den Hungerversuchen mindestens 22 bis 34 Proz. der gesamten ausgeschiedenen CO_2.

Wenn wir uns eine theoretische Vorstellung darüber machen wollen, welcher Art die Spaltungsprozesse sind, die wir hier als wichtige Vorgänge kennen lernen, so werden wir, da es sich um den Abbau von Eiweiß handelt, ohne weiteres an eine Gruppe von Prozessen denken, bei denen eine gleichzeitige Abspaltung von NH_2 und CO_2 aus den Aminosäuren stattfindet, Prozesse, wie die

Bildung von Homogentisinsäure aus Tyrosin oder Isobutylessigsäure aus Leucin.

Handelt es sich bei der Bildung von CO_2 durch Spaltungen um derartige Vorgänge, so ist zu erwarten, daß mit zunehmendem Umfange der Prozesse dieses Typus auch die Bildung von NH_3 vermehrt wird. Zwingend ist dieser Schluß durchaus nicht, denn das Endresultat, die Menge NH_3, die in den Ausscheidungen erscheint, könnte ja zu so erheblichem Teil aus anderen Prozessen stammen, daß eine Veränderung des einen fraglichen Partiarprozesses nicht in einer Veränderung des Ausscheidungswertes zum deutlichen Ausdruck kommen könnte. Tatsächlich aber tritt diese vermutete Beziehung zwischen der Höhe des respiratorischen Quotienten und der prozentualen Menge NH_3 im Vergleich zum Gesamtstickstoff deutlich hervor.

Wir müssen natürlich die Werte vergleichen, die bei gleicher Temperatur gewonnen sind, da bei verschiedener Temperatur eine Veränderung des Anteils der einzelnen Partiarprozesse, sowie der verschiedenen Stoffgruppen am Gesamtstoffwechsel stattfinden könnte, die in einer nicht übersehbaren Weise den Erfolg beeinflussen würde.

Bei 18° haben wir im Stoffansatz die niedrigsten Werte des respiratorischen Quotienten und dementsprechend auch die niedrigsten Werte für Ammoniakstickstoff im Vergleich zum Gesamtstickstoff.

Im Hunger steigt der respiratorische Quotient und ebenso die relative Ammoniakmenge.

Die folgende Tabelle zeigt deutlich den Parallelismus in beiden Funktionen.

Tabelle 6.
Die Werte beziehen sich auf 18° C.

		Respiratorischer Quotient	Ammoniakstickstoff in Proz. des Gesamt-N
Stoffansatz	1. Monat	0,53	48
	3.—5. Monat	0,58	54
Hunger	3. Monat	0,95	60
	5. Monat	0,98	60

Nehmen wir an, daß im Stoffansatz weder CO_2 noch NH_3 durch Spaltung gebildet wird (oder, was in diesem Falle auf dasselbe herauskommt, ein konstanter Teil beider Stoffe durch Spaltung entsteht), so können wir sagen: Im Hunger werden mindestens (Mittel aus dem 3. und 5. Monat) 21 Proz. der gesamten CO_2 durch Spaltungen gebildet (s. o.) und da dementsprechend die NH_3-Menge um

ca. 18 Proz. zugenommen hat, können wir sagen, daß dies der Teil NH_3 ist, der mindestens auf Spaltungen zu setzen wäre.

Die Steigerung der NH_3-Ausscheidung im Hunger beruht ganz oder doch jedenfalls zum größten Teil auf derselben Ursache, wie die Steigerung der respiratorischen Quotienten, nämlich auf dem zunehmenden Umfange der Spaltungsprozesse.

Um sich ein Bild von dem Grade der Vollständigkeit der Oxydation zu machen, kann man zweckmäßig die Menge des umgesetzten Gesamt-C mit der Menge des verbrauchten O vergleichen.

Werden Kohlehydrate völlig oxydiert, so werden dabei auf je 1 Gewichtsteil C 2,67 Teile O verbraucht, ist dagegen Eiweiß das Oxydationsmaterial, so beträgt der Wert ca. 3,3. Je weiter also der Zahlenwert des Verhältnisses C:O von 3,3 absteht, desto unvollständiger ist — bei Eiweiß als Stoffwechselmaterial — die Oxydation. Die Bestimmung dieses Wertes hat zunächst nur für den Hungerstoffwechsel diese Bedeutung, im Ansatzstoffwechsel können bedeutende Mengen Sauerstoff in Prozessen verbraucht werden, die zur Bildung von Reservematerial führen und über deren Umfang wir durch das Studium der Ausscheidungsprodukte keine Auskunft erhalten.

Im 3. Hungermonat beträgt nun das Verhältnis C:O nur 0,98 im Mittel aus 15 Bestimmungen. Der höchste Wert war 1,26, der niedrigste 0,54. Es zeigen diese Zahlen deutlich, wie unvollständig die Oxydation in diesem Falle ist.

Im 5. Hungermonat ergibt ein Mittel aus 9 Beobachtungen einen Wert C:O = 1,50. Der Maximalwert war 2,68, der Minimalwert 1,08, also wesentlich höher wie 2 Monate früher.

Wir hatten oben schon gesehen, daß der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde in der Zeit zwischen dem 3. und 5. Hungermonat bei 18° eine bedeutende Steigerung erfuhr. Hier erkennen wir, daß die Ursache dafür in einer größeren Vollständigkeit der Oxydationsprozesse liegt.

Können wir in diesem Falle tatsächlich schließen, daß die Oxydation eine vollständigere geworden ist, so wäre der Schluß, wie schon betont, ganz unbegründet, wenn wir sehen, daß im 3. bis 5. Monate des Stoffansatzes (Serie XIV) das Verhältnis C:O im Mittel aus 15 Beobachtungen 2,3 ist. Dieser Wert bezieht sich auf Temperaturen zwischen 17 und 20°. Bei 12° beträgt das Verhältnis 1,99, zwischen 21 und 25° 2,4. Es findet also eine deutliche Aenderung mit der Temperatur statt, deren Ursache aber nicht erschlossen werden kann, da es sich sowohl um eine vollständigere Oxydation,

wie um eine vermehrte Bildung von Reservestoffen unter Sauerstoffaufnahme handeln könnte.

In den letzten Tagen der Serie XIV, in der wahrscheinlich kein Stoffansatz mehr erfolgte, sinkt das Verhältnis C : O bei ca. 18° auf 1,73 und nähert sich damit bereits Werten, wie sie im Hungerstoffwechsel beobachtet werden.

IX. Der Gesamtstoffwechsel.

1. Die Menge und Natur der verbrauchten Stoffe.

Die vorstehende Darstellung der Partiarprozesse des Stoffwechsels, die der experimentellen Bestimmung zugänglich sind, ermöglicht es, festzustellen, in welchem Umfange die einzelnen großen Stoffgruppen, Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette am Stoffwechsel unter verschiedenen Bedingungen beteiligt sind.

Der Gang der Berechnung ist der, daß der N auf Eiweiß bezogen wird, durch Multiplikation mit 6,25.

Von dem Wert für die Gesamtkohlenstoffausscheidung wird das 3,3-fache der Gesamtstickstoffmenge subtrahiert, und so die Menge C gefunden, die aus anderen als Eiweißstoffen stammt. Wie sich diese Stoffe auf Kohlehydrate und Fette verteilen, ergibt sich aus den ermittelten Werten nicht. Da aber die Rolle der N-freien Stoffe, quantitativ betrachtet, überhaupt gering ist, und die Fette ihrer Menge nach stark zurücktreten, so ist der Fehler, den man eventuell begeht, nur gering, wenn man den Ansatz macht, daß Fette und Kohlehydrate unter allen Bedingungen in dem Mengenverhältnis dem Stoffumsatz anheimfallen, in dem sie verloren gegangen sind, wenn man die Resultate von Analysen der ganzen Tiere betrachtet, die im Ernährungszustande verschieden sind. Man kann rechnen, daß auf etwa 6 Teile Kohlehydrate 1 Teil Fett umgesetzt wird.

Um ein Maß für die Energiemenge zu haben, die der Organismus im Stoffwechsel verliert, braucht man natürlich nur den Kalorienwert der umgesetzten Stoffe anzugeben. Man hat aber hierdurch nicht die Energiemenge, die wirklich nutzbar wurde. Ihre Berechnung wird Gegenstand des nächsten Kapitels sein.

Den einfachsten Fall bietet der Stoffwechsel bei niederen Temperaturen. Tiere, bei denen die letzte Nahrungsaufnahme 9 bis 12 Monate zurücklag und die bei Temperaturen von 10—14° leben, zeigen einen ganz oder fast ganz reinen Eiweißstoffwechsel.

Am günstigsten liegen die Verhältnisse etwa im 9. Monate

(d. h. im 3. Hungermonat) bei 9,8—11,4°. Hier wird **keine nachweisbare Menge N-freier Substanzen umgesetzt**, das Verhältnis des C- und N-Umsatzes ist das Eiweißverhältnis 1 : 3,3.

Die Menge Eiweiß, die pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde umgesetzt wird, beträgt: 100 mg oder 592 cal.

Bei etwas höherer Temperatur (11,6—12,0°) haben wir folgenden Stoffumsatz:

Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
104 mg	2,3 mg	0,3 mg
618 cal	9,6 cal	2,8 cal

Der Kalorienwert ist also auf 630 cal, d. h. um 6,4 Proz. gestiegen, und es sind in geringer Menge Kohlehydrate und Fette umgesetzt worden, doch macht ihre Gesamtmenge noch nicht 2 Proz. der umgesetzten Energie aus.

Steigt die Temperatur weiter, so haben wir in demselben Versuch bei 18,8° folgenden Umsatz:

Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
149 mg	19,0 mg	3,0 mg
882 cal	79 cal	28 cal

Gesamtenergie 989 cal, davon 107 cal oder 12 Proz. auf Kosten von Kohlehydraten und Fetten.

Bei länger dauerndem Hunger nimmt, wie oben gezeigt, die Menge der umgesetzten Kohlehydrate und Fette zu, und wir erhalten für den ca. 11. Monat nach der letzten Nahrungsaufnahme bei 12,5° folgende Werte:

Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
66 mg	3,6 mg	0,53 mg
392 cal	15 cal	15 cal

Gesamtenergie 412 cal, davon 5,1 Proz. auf Kosten N-freier Verbindungen.

Auch hier werden bei höherer Temperatur mehr N-freie Substanzen umgesetzt, z. B. bei 18,4° folgende Mengen.

Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
139 mg	23 mg	4 mg
825 cal	97 cal	38 cal

Gesamtenergie 960 cal, davon 135 oder 16,4 Proz. auf Kosten N-freier Substanzen.

Bei 20,2° wurde einmal folgender Stoffverbrauch beobachtet:

Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
192 mg	36 mg	5,5 mg
1139 cal	140 cal	52 cal

Also Gesamtenergie 1331 cal, davon 192 cal oder 14,5 Proz. auf N-freie Substanzen. Während also die absolute Menge der umgesetzten N-freien Substanzen noch weiter steigt, nimmt der prozentuale Anteil an der Gesamtenergie in diesem Falle etwas ab.

Der Stoffwechsel bei **Stoffansatz** wird vorwiegend auf Kosten

von Eiweiß betrieben und auch hier verschwinden wieder bei niederer Temperatur die N-freien Stoffe ganz aus dem Stoffwechsel, um bei steigender Wärme einen erheblichen Anteil der Gesamtenergie zu liefern.

Die folgende kleine Tabelle belegt diese Verhältnisse.

Tabelle 7.
Auf 1 kg Trockensubstanz und Stunde werden umgesetzt (Serie XIV) bei:

	11,3°	15,9°	17,7°	20,5°	25,1°
Eiweiß mg	107	181	171	195	354
Eiweiß cal	635	1074	1014	1157	2090
Kohlehydrate mg	0	4,2	11	25	88
Kohlehydrate cal	0	17,6	46	105	367
Fette mg	0	0,8	2	4	15
Fette cal	0	7,6	19	38	142
Gesamtenergie in cal	635	1099	1078	1300	2599
Proz. der Gesamtenergie, die aus N-freien Stoffen stammen	0	2,3	6,1	11,0	19,6

Um ein klares Bild von der Größe des Gesamtenergieumsatzes wie auch von der Rolle der einzelnen Stoffe zu erhalten, ist es wieder nötig, alle Werte auf die gleiche Temperatur umzurechnen, was mit Hilfe der Temperaturgesetze der einzelnen Werte geschehen kann.

Für den Hungerzustand haben wir zwei Beispiele, das eine etwa aus dem 3. Hungermonat, das andere aus dem 5.

Im ersten Falle (Serie XVIII) ergibt sich eine Steigerung des Gesamtenergieumsatzes, die wir ausdrücken können durch ein

$$Q_{10} \begin{cases} \text{zwischen 10 und } 12^{\circ} = 1{,}54 \\ \text{zwischen 12 und } 19^{\circ} = 1{,}84 \end{cases}$$

Dieser Wert ist das Mittel der Steigerung, die der Eiweiß-, Kohlehydrat- und Fettumsatz erfährt, und diese drei Werte sind sehr verschieden voneinander.

Für Eiweiß allein beträgt

$$Q_{10} \begin{cases} \text{von } 10\text{—}12^{\circ} = 1{,}41 \\ \text{von } 12\text{—}19^{\circ} = 1{,}43 \end{cases}$$

Für Kohlehydrate und Fette allein

$$Q_{10}\ 12\text{—}19^{\circ} = 10{,}3.$$

Dicht unterhalb 12° wird, wie erwähnt, der Kohlehydrat- und Fettumsatz = 0.

Bei längerem Hungern, in diesem Falle etwa 5. Hungermonat (XXIV), beträgt für den Gesamtenergieumsatz die Temperatursteigerung

$$Q_{10} \begin{cases} 12\ \text{—}18{,}4^{\circ} = 4{,}5 \\ 18{,}4\text{—}20{,}2^{\circ} = 3{,}2 \end{cases}$$

Die Werte für die einzelnen Stoffe sind

$$\text{Eiweiß allein } Q_{10} \begin{cases} 12\ -18{,}4^\circ = 3{,}6 \\ 18{,}4-20{,}2^\circ = 3{,}12 \end{cases}$$

$$\text{Kohlehydrate und Fette } Q_{10} \begin{cases} 12\ -18{,}4^\circ = 10{,}3 \\ 18{,}4-20{,}2^\circ = 3{,}5 \end{cases}$$

Während also in beiden Hungerversuchen die Temperatursteigerung des Eiweißumsatzes bei niederen uud höheren Temperaturen nahezu dieselbe ist, zeigen die Werte für Kohlehydrate und Fette ganz außerordentliche Unterschiede und zwar beträgt zwischen 12 und 19° die Steigerung in beiden Serien gleichviel, indem sie in beiden Fällen den außerordentlich hohen Wert von $Q_{10} = 10{,}3$ erreicht, während bei höheren Temperaturen das Q_{10} abnimmt.

Für den Stoffwechsel bei Stoffansatz berechnen sich die Temperaturquotienten folgendermaßen:

Für den Gesamtenergieumsatz

$$Q_{10} \begin{cases} 11{,}3-17{,}7 = 2{,}09 \\ 17{,}7-20{,}5 = 1{,}74 \\ 20{,}5-25{,}1 = 3{,}18 \end{cases}$$

Für die einzelnen Stoffe

$$\text{Eiweiß } Q_{10} \begin{cases} 11{,}3-17{,}7^\circ = 1{,}93 \\ 17{,}7-20{,}5^\circ = 1{,}51 \\ 20{,}5-25{,}1^\circ = 2{,}73 \end{cases}$$

$$\text{Kohlehydrate } Q_{10} \begin{cases} 17{,}7-20{,}5^\circ = 10{,}2 \\ 20{,}5-25{,}1^\circ = 5{,}65 \end{cases}$$

und ebenso wie für die Kohlehydrate auch für die Fette.

Wir können nunmehr das Fazit ziehen und die folgenden Tabellen aufstellen, die für 11° und 18° den Energieumsatz geben, für Tiere, die 1) im Stoffansatz, 2) im 3. und 3) im 5. Monat des Stoffverlustes leben.

Tabelle 8.

Alle Werte sind in cal pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde berechnet.

Stoffumsatz bei 11° C.

	Bei Stoffansatz	Bei Stoffverlust	
		3. Monat	5. Monat
Eiweißstoffe	616	600	341
Kohlehydrate	0	1,3	11
Fette	0	0,4	3
Summa	**616**	**602**	**355**

Tabelle 9.

Stoffumsatz bei 18° C.

	Bei Stoffansatz	Bei Stoffverlust	
		3. Monat	5. Monat
Eiweißstoff	1030	854	743
Kohlehydrate	60	21	61
Fette	25	8	24
Summe	**1115**	**883**	**828**

2. Die Ausnutzung der umgesetzten Stoffe.

Im vorigen Kapitel wurde angegeben, wie groß der Umsatz an bestimmten Stoffen unter den verschiedenen Bedingungen ist; es entsteht jetzt die weitere Frage, wie groß der Teil der umgesetzten Energie ist, der für die energetischen Zwecke des Organismus nutzbar gemacht werden kann.

Der Weg der Bestimmung dieses Nutzeffektes ist ja im Prinzip völlig klar: er kann gemessen werden durch die Differenz der Verbrennungswärmen des Stoffwechselmaterials und der Stoffwechselprodukte.

Während der erste Wert, die Verbrennungswärmen des Stoffwechselmaterials, bekannt ist, können wir über die zweite Größe, die Verbrennungswärme der Endprodukte, nur näherungsweise richtige Annahmen machen.

Es handelt sich zunächst darum, zu ermitteln, in welchen Quantitäten Endprodukte auftreten, die noch Energie in aufschließbarer Form enthalten. Wir kennen aus den Versuchen die Menge C, die nicht als CO_2 abgegeben wird und die Menge N, die nicht als NH_3 zur Ausscheidung kommt. Wir wissen ferner, welche Mengen C und N in Form von Schleim den Organismus verlassen und kennen die Menge der Trockensubstanz des Schleims.

Wenn wir die Verbrennungswärme des Schleims zu 4,2 cal pro 1 mg annehmen, so wird das, bei der bekannten Zusammensetzung des Schleims, keinen nennenswerten Fehler bedeuten.

Der Stickstoff, der nach Abzug des Ammoniakstickstoffs und des Schleimstickstoffs übrig bleibt, ist in C-haltigen Verbindungen enthalten, von denen Purinderivate und Diaminosäuren qualitativ ermittelt wurden, Monaminosäuren wahrscheinlich sind. Nach den Angaben Marchals (s. o.) dürfen wir noch einen pyridinartigen Körper als Endprodukt vermuten.

Für uns handelt es sich um die Fragen:

1) Wieviel Teile Kohlenstoff entfallen im Mittel auf 1 Teil N in diesen Verbindungen? Eine Durchrechnung verschiedener derartiger Verbindungen ergibt, daß man C:N = 1:2,8 in ihnen annehmen darf. Man rechne z. B. das Mittel aus: Guanin (C : N = 0,857), Adenin (1,17), Glycocoll (1,71), Alanin (2,57), Leucin (5,14), Pyridin (4,28), Asparaginsäure (4,13) u. s. w.

2) Wie groß ist die Menge derartiger Stoffe? Ausgehend von einem durchschnittlichen Molekulargewicht der fraglichen Stoffe = 108, darf man ihre Menge = 1,8mal der C-Menge dieser Verbindungen

setzen, bekommt also die Stoffmenge, wenn man den N-Wert mit 2,8 · 1,8 = 5,05 multipliziert. Zur Kontrolle rechne man die Mittel der Molekulargewichte: Guanin (151), Adenin (135), Glycocoll (75), Alanin (89), Leucin (131), Pyridin (79), Asparaginsäure (101) u. s. w.

3) Endlich müssen wir noch eine Annahme über die Verbrennungswärme der Stoffwechselendprodukte in dieser N-haltigen Fraktion machen. Auch hier können wir recht gute Mittelwerte erhalten, und es ist im folgenden stets die Verbrennungswärme = 2,8 cal für 1 mg Substanz gerechnet.

Nach Abzug des Kohlenstoffs, der als CO_2, als Schleim, und an N gebunden, in löslicher Form den Körper verläßt, bleibt meist noch ein Rest übrig, der in Form nicht N-haltiger gelöster Bestandteile ausgeschieden wird, und es handelt sich für diese Stoffe wieder darum, aus ihrem C-Gehalt, der sich aus dem vorhergehenden ergibt, auf ihre Menge zu schließen und eine Annahme über die Verbrennungswärme zu machen. Auch hier gibt uns die qualitative Untersuchung Anhaltspunkte dafür, welcher Art diese Stoffe sind. Wir lernten Essigsäure und Aceton als hierhin gehörige Stoffe kennen, weiterhin sind Milchsäure und Phenole wahrscheinlich. Der Kohlenstoffgehalt dieser Stoffe beträgt im Mittel etwa 55 Proz., so daß man durch Multiplikation des C-Wertes mit 1,8 zu der Menge der Stoffe gelangt. Die Verbrennungswärme der Stoffe ist hoch, und die Mittelzahl 4,5 cal pro 1 mg, mit der im folgenden gerechnet wird, dürfte nicht zu hoch gegriffen sein.

Wenn wir diese Annahmen machen, die ja sicher nicht ganz richtig sind, aber auch kaum um mehr als einige Prozente, ca. 10 Proz., von den wirklichen Werten abweichen dürften, so können wir die Frage beantworten, die am Anfang des Kapitels aufgeworfen wurde: Wieviel von der Gesamtenergie der umgesetzten Nahrung wird für die physiologische Verwertung frei? wie groß ist der Nutzeffekt, mit dem der Organismus seine Nahrung abbaut?

Es seien in derselben Reihenfolge wie im vorigen Kapitel die verschiedenen Fälle erörtert.

1. Hungerstoffwechsel, 3. Monat bei verschiedener Temperatur.

Tabelle 10.

(Alle Werte in cal pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde.)

	10,6°	11,8°	18,8°
Schleim Trockensubstanz	11 · 4,2 = 46,2	12 · 4,2 = 50,2	19 · 4,2 = 80
N-haltige Ausscheidungen	33 · 2,8 = 78,5	21,5 · 2,8 = 60,0	36 · 2,8 = 101
N-freie Ausscheidungen	30 · 4,5 = 135	42 · 4,5 = 190,0	72 · 4,5 = 323
Summa in cal	260	300	504

Die Gesamtenergiemenge, die umgesetzt wurde, betrug

Tabelle 11.

	für 10,6°	11,8°	18,8°	
Gesamtenergie	592 cal	630 cal	989 cal,	der
Energiewert der Ausscheidungen	260 „	300 „	504 „	so daß die
disponibel gewordene Energie	332 „	330 „	485 „	betrug,
d. h. Nutzeffekt	56 Proz.	52 Proz.	49 Proz.	

der umgesetzten Energiemenge. In diesem Versuch sinkt also der Nutzeffekt, der schon bei 10,6° nur 56 Proz. beträgt, auf 49 Proz., wenn die Temperatur bis auf 18,8° steigt. Daß dies kein allgemein typisches Verhalten ist, lehrt die Serie, die mit Tieren aus dem 5. Hungermonat aufgenommen wurde.

Tabelle 12.

	12,5°	18,4°	20,2°
Schleim	63	80	88
N-haltige Ausscheidungen	12	61	114
N-freie Ausscheidungen	77	65	240
Summa cal	152	206	442

Das Verhältnis der umgesetzten Gesamtenergie zur disponibel gewordenen beträgt also:

Tabelle 13.

	12,5°	18,4°	20,2°
Gesamtenergie	412 cal	960 cal	1339 cal
Energiewert der Ausscheidungen	152 „	206 „	442 „
disponibel geworden	260 „	754 „	889 „
Nutzeffekt	63 Proz.	79 Proz.	67 Proz.

Der Nutzeffekt ist hier wesentlich größer als im vorigen Versuch und hat bei 18,4° mit 79 Proz. ein Maximum, während ober- wie unterhalb dieser Temperatur nur ca. $^2/_3$ der umgesetzten Energie nutzbar gemacht wird.

Einen höheren Nutzeffekt als in diesem Versuch habe ich nie feststellen können.

2. Ansatzstoffwechsel (Serie XIV).

Die erste Tabelle, No. 14, gibt die Menge der cal, die in den Ausscheidungen enthalten sind, die zweite, Tabelle 15, die Berechnung des Nutzeffektes:

Tabelle 14.

Ausgaben als	11,3°	17,7°	20,5°	25,1°
Schleim	108	148	168	287
N-haltige Stoffe	40	64	98	281
N-freie Stoffe	102	95	284	814
Summa cal	250	307	550	1382

Tabelle 15.

	11,3°	17,7°	20,5°	25,1°
Gesamtenergie	635	1078	1300	2599
Energiewert der Ausscheidungen	250	307	550	1382
disponibel gewordene Energie	385	771	750	1217
Nutzeffekt	61 Proz.	72 Proz.	58 Proz.	47 Proz.

Es tritt auch hier deutlich ein Optimum der Ausnutzung hervor, indem bei 17,7° der Nutzeffekt mit 72 Proz. ein Maximum erreicht.

Wenn auch die absoluten Werte, die in diesen Berechnungen angegeben werden, sicher mit großen Fehlern behaftet sind, so gehen doch die Fehler in alle Rechnungen voraussichtlich in annähernd derselben Weise ein, so daß die Vergleichung der Resultate einen guten Sinn hat.

Ohne auf die Einzelheiten besonderen Wert zu legen, wird man doch sagen dürfen, daß der Nutzeffekt für den Organismus $^2/_3$ bis $^3/_4$ der gesamten umgesetzten Energie beträgt, und daß bei etwa 18° ein Optimum der Ausnutzung liegt. Da der Nutzeffekt beim Ansatzstoffwechsel etwa derselbe ist, wie beim Hunger im 5. Monat, so möchte ich auf die besonders geringen Werte von ca. 50 Proz., die der 3. Hungermonat ergeben hat, keinen zu hohen Wert legen. Es scheint vielmehr, als ob die Vollständigkeit der Ausnutzung nicht sehr stark vom Ernährungszustande und der Nahrungszufuhr abhängig ist.

3. Der Umfang der einzelnen Stoffwechselprozesse.

Die Fortschritte in der Kenntnis der Prozesse des intermediären Stoffwechsels, die in den letzten Jahren besonders durch die Erforschung der intracellularen Fermente gemacht worden sind, gestatten uns, ein Bild zu entwerfen von der Aufeinanderfolge einer Reihe von Prozessen, die wir wohl allgemein da anzunehmen berechtigt sind, wo Eiweißstoffe als Stoffwechselmaterial verwendet werden.

Soweit nicht bereits extracellular durch die Verdauung das Nahrungseiweiß hydrolysiert ist, unterliegt es im Stoffwechsel zunächst weitgehenden Hydrolysen, durch die in großem Umfange Aminosäuren gebildet werden. War bereits eine Peptonisierung oder teilweise Bildung von Aminosäuren durch die Verdauung erfolgt, so ist der Umfang dieser Hydrolysen natürlich geringer, als wenn genuines Eiweiß aufgenommen wird, oder, was in dieser Hinsicht auf dasselbe herauskommt, wenn körpereigenes Eiweiß verbraucht wird, wie im Hunger.

Die Produkte der Hydrolyse können zwei Arten von Prozessen unterliegen: Sie können ohne Beihilfe von Sauerstoff gespalten werden, z. B. kann CO_2 und NH_3 abgespalten werden, oder sie können einer Oxydation anheimfallen.

Daß, qualitativ betrachtet, beide Arten von Prozessen vorkommen, ist wohl kaum zu bestreiten, vor allem wenn man die Erfahrungen der Physiologie der Bakterien und Pilze heranzieht, es handelt sich, ebenso wie für die Hydrolysen nur darum, ob es möglich ist, quantitativ anzugeben, welche Bedeutung jeder dieser Prozesse:

Hydrolysen
Spaltungen
Oxydationen

im Stoffwechsel hat.

Bei Säugetieren ist dies Problem bisher nicht gelöst und, wie die Dinge zur Zeit liegen, auch schwer lösbar, denn hier kommen nebeneinander alle diese drei Prozesse an den drei großen Gruppen der Körperstoffe: Eiweißstoffen, Kohlehydraten und Fetten vor, so daß 9 unbekannte Prozesse zu bestimmen sind, wofür das Experiment nicht immer genügende Anhaltspunkte bietet.

Der Blutegel bietet in dieser Beziehung ein viel günstigeres Objekt. Tritt schon bei mittlerer Temperatur die Bedeutung der N-freien Stoffe als Stoffwechselmaterial sehr zurück, so ist es, wie oben gezeigt, möglich, durch Herabsetzung der Temperatur einen ganz reinen Eiweißstoffwechsel zu erzielen.

In diesem Falle haben wir nur 3 Unbekannte, denn alle Hydrolysen, Spaltungen und Oxydationen, die unter diesen Bedingungen erfolgen, gehen nur an Eiweißkörpern vor sich.

Es ist nun in erster Linie möglich, den Anteil quantitativ festzulegen, den die Oxydationen an der Gewinnung der Betriebsenergie nehmen, wenn man von folgender Erwägung ausgeht:

Um die ganze umgesetzte Eiweißmenge, die A mg betragen möge, vollständig zu oxydieren, ist eine gewisse Menge Sauerstoff notwendig, die gegeben ist durch die „Sauerstoffkapazität" des Eiweiß. Dieser Wert ist von E. Voit[1]) bestimmt worden und beträgt für 1 Teil Eiweiß 1,82 Teile Sauerstoff.

Wäre soviel Sauerstoff — also $1{,}82 \cdot A$ mg — verbraucht, so würde damit die gesamte Verbrennungswärme des Eiweiß gewonnen sein, d. h. auf 1 Teil Eiweiß 5,92 cal.

1) Erwin Voit, Die Berechnung der Verbrennungswärme mittels der Elementarzusammensetzung. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 44, N. F. Bd. 26, 1903, p. 345—361.

Im Stoffwechsel wird aber, wie wir sahen, nur ein Teil dieser Energie freigemacht, 60—75 Proz. im allgemeinen (s. oben), und um diese durch Oxydationen zu erhalten, würde dementsprechend eine geringere Sauerstoffmenge erforderlich sein, als der Sauerstoffkapazität entspricht, nämlich x·1,82 A, wenn x den Nutzeffekt des Stoffwechsels, also 0,6—0,75 (s. oben) bedeutet. Diese Zahl würde die Sauerstoffmenge bedeuten, die verbraucht sein müßte, wenn die gesamte disponibel gewordene Energie durch Oxydationen freigemacht worden wäre.

Die Menge Sauerstoff, die tatsächlich verbraucht worden ist, wurde in allen Versuchen direkt bestimmt (s. oben), und wir haben daher nur die beiden Werte zu vergleichen, um zu ersehen, ob alle Energie oder welcher Bruchteil der gewonnenen Energie durch Oxydationen gedeckt wurde.

Diese Ueberlegung gilt nur für den Hungerstoffwechsel, denn im Ansatzstoffwechsel können sich Prozesse vollziehen, die mit Sauerstoffverbrauch einhergehen und für die wir keinen Indikator haben, da ihr Produkt ein Stoff sein kann, der im Körper gespeichert wird, und von dem nichts in den Ausscheidungen erscheint.

Wir bestimmen daher den Umfang der Oxydationen im Vergleich zu der gesamten gewonnenen Energiemenge an den Versuchen aus dem 3. Hungermonat bei niederer Temperatur. Bei 10,6° wurden hier (s. oben) auf 1 kg Trockensubstanz und 1 Stunde 100 mg Eiweiß umgesetzt. Zu ihrer vollständigen Oxydation wären 182 mg Sauerstoff nötig gewesen (Sauerstoffkapazität).

Es wurden aber nur 56 Proz. der Gesamtenergie erschlossen, so daß auf Kilogramm-Trockensubstanz-Stunde nur 0,56·183 = 102 mg Sauerstoffverbrauch zu erwarten waren.

Tatsächlich betrug der Sauerstoffverbrauch nur 46 mg pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde. Es wurde also nicht die ganze disponibel gewordene Energie durch Oxydationen geliefert, sondern nur 46 Proz.

Die Summe der Hydrolysen und Spaltungen lieferte in diesem Falle — in dem, wie oben bemerkt, die Ausnutzung auffallend schlecht war — mehr als die Hälfte der gesamten freigewordenen Energie, nämlich 54 Proz.

Ist es möglich, diese beiden Prozesse, Hydrolysen und Spaltungen, in ihrer quantitativen Bedeutung einzeln festzulegen?

Für den Hungerstoffwechsel ist es vielleicht nicht zu gewagt, sich durch folgende Berechnung eine Orientierung darüber zu ver-

schaffen, welche Energiemengen wohl die Hydrolysen, welche die Spaltungen zu liefern geeignet wären.

Wenn wir Eiweiß hydrolysieren (z. B. mit HCl), so erhalten wir einen bestimmten Prozentsatz von Aminosäuren und einen Rest, der Kohlehydratgruppen und schwer spaltbare Substanzen, z. B. Huminsubstanzen u. s. w. enthält. Schwanken nun auch die einzelnen Fraktionen ihrer Menge nach nicht unerheblich, so kann man doch mit ziemlich hoher Wahrscheinlichkeit sagen, daß die Summe der Verbrennungswärmen der entstehenden Produkte der Hydrolyse um mindestens 11—13 Proz. — vielleicht manchmal wesentlich mehr — hinter der Verbrennungswärme der hydrolysierten Eiweißmenge zurückbleiben. Ich habe die Rechnung für Serumalbumin durchgeführt unter Annahmen, die einen möglichst geringen Energiegewinn ergaben, da es sich hier zunächst darum handelt, einen Minimalwert für die Leistung der Hydrolysen zu gewinnen. Nehmen wir für den vorliegenden Fall an, daß durch Hydrolysen 14 Proz. der Energie des Eiweiß erschlossen sei, also 24 Proz. der überhaupt gewonnenen Energie, so haben wir folgende Werte:

Umsatz bei 10,6° 100 mg Eiweiß, daraus gewonnen 332 cal., von diesen stammen

aus Hydrolysen	80,0	cal.
„ Spaltungen	99,0	„
„ Oxydationen	153,0	„
Summe	332,0	cal.

Bei der hohen Schätzung, der sich die Oxydationen seitens der meisten Physiologen erfreuen, erscheint diese Leistung recht gering, es treten die übrigen nicht oxydativen Prozesse des Stoffwechsels in einer unerwartet hohen Bedeutung hervor.

Allerdings ist in zwei Richtungen Vorsicht dieser Zahl gegenüber geboten: die Fehlergrenzen der Werte, die zu seiner Bestimmung verwendet wurden, sind groß, sie könnten sicher 10—15 Proz. des einzelnen Wertes betragen, aber wäre auch wirklich die Bedeutung der Oxydation um diesen Betrag höher, beträgt sie also anstatt 46 Proz. etwa 53 Proz., so würde die Größenordnung, in der die einzelnen Prozesse zur Wirkung kommen, dadurch doch nicht wesentlich geändert.

Der zweite Einwand wäre der, daß es sich im vorliegenden Falle um eine so geringe Ausnutzung der umgesetzten Energiemengen handelt (nur 56 Proz.), daß eine Störung des normalen Stoffwechsels zu vermuten sei. Aber auch dieser Einwand ist unbegründet, denn die Zahlen stellen das Mittel aus Bestimmungen dar, die sich über 10 Tage erstrecken und im Verlaufe einer größeren

Serie von Versuchen liegen, in denen sich keine Andeutung einer Schädigung findet, die Tiere halten sich vielmehr gerade bei niederen Temperaturen ganz ausgezeichnet, wie jeder weiß, der einmal Blutegel längere Zeit gehalten hat.

Ist es nun auch in den Fällen, in denen neben Eiweiß auch Kohlehydrate und Fette am Stoffumsatz teilnehmen, nicht streng möglich, anzugeben, wieviel auf Hydrolyse, Spaltung und Oxydation der einzelnen Stoffe entfällt, so sind, wie gezeigt werden wird, die Fehler, die gemacht werden können, sehr gering. Wir nehmen allerdings zweckmäßig Kohlehydrate und Fette zusammen, was einen Fehler von weniger als 0,5 Proz. macht, also bei diesen rohen Ueberschlagsrechnungen gar nicht in Frage kommt.

Für Eiweiß nahmen wir an, daß beim Hungerstoffwechsel stets 14 Proz. der Gesamtenergie durch Hydrolysen freigemacht werden. Auch für die Hydrolysen an Kohlehydraten (und Fetten) ist eine derartige Rechnung sogar viel genauer wie beim Eiweiß möglich.

Aus der Hydrolyse des Glykogens erhält man nämlich Monosaccharide, deren Verbrennungswärme um 10 Proz. geringer ist als die des Glykogens, und da beim Hungerstoffwechsel wesentlich dieser Stoff als Ausgangsmaterial der umgesetzten Kohlehydrate in Betracht kommt, wollen wir stets 10 Proz. der Gesamtenergie der Kohlehydrate als durch Hydrolyse freigemacht denken.

Die Gesamtmengen der Oxydationen sind durch den Sauerstoffverbrauch experimentell bestimmt und die Menge Sauerstoff, die verbraucht sein müßte (s. o.), berechnet man wie vorher aus der Sauerstoffkapazität und dem Nutzeffekt, wobei die Sauerstoffkapazität der Kohlehydrate zu 1,123, die der Fette zu 2,884 (nach E. Voit) gerechnet wird. Der Vergleich des wirklich verbrauchten Sauerstoffes mit der Menge, die verbraucht sein müßte, wenn alle frei gewordene Energie aus Oxydationen stammte, gibt wieder den Umfang der Oxydationen in Prozenten der gewonnenen Energie.

Um zu übersehen, welche Größen wir definieren können, wollen wir folgendes Schema aufstellen. Es sind zu bestimmen:

	Eiweißstoffe	Kohlehydrate
Oxydationen	T	U
Hydrolysen	V	W
Spaltungen	X	Y

Die Größen T und U, die Hydrolysen, finden wir durch Rechnung aus den umgesetzten Stoffmengen. X + Y, die Summe der Oxydationen, wird wie eben gezeigt berechnet. Da die Summe aller

sechs Prozesse, die gesamte frei gewordene Energie, bekannt ist, so kennen wir nunmehr auch V + W, die Summe der Spaltungen.

Es handelt sich aber noch darum, V von W, X von Y zu trennen.

Dies ist dadurch zu erreichen, daß wir auch über V + X und W + Y etwas aussagen können.

Der Nutzeffekt des Gesamtstoffwechsels ist bekannt und diese Zahl kann, wenn die N-freie Fraktion nicht sehr groß ist, ohne weiteres als der Nutzeffekt in der Ausnutzung der Eiweißstoffe allein angesehen werden, so daß wir die Summe von T + V + X kennen. Da T bekannt ist, haben wir auch V + X. Die Summe von W + Y berechnet sich aus der Gesamtenergie, vermindert um (T + V + X + U). Wir haben also zur Bestimmung der 4 Größen V, W, X, Y auch 4 Gleichungen:

$$V + W = A$$
$$X + Y = B$$
$$V + X = C$$
$$W + Y = D$$

woraus alle Werte gefunden werden können.

Wir beginnen wieder mit dem Hungerversuche aus dem 3. Monat bei 11,8° und finden:

Tabelle 16.

	Eiweiß	Kohlehydrate	
Hydrolysen cal.	80	1,2	81,2
Spaltungen "	128	3,6	131,6
Oxydationen "	112	3,2	115,2
	320	8,0	328 cal.

Bei 18,8° haben wir:

Tabelle 17.

	Eiweiß	Kohlehydrate	
Hydrolysen cal.	115	11	126
Spaltungen "	77	10	87
Oxydationen "	240	32	272
	432	53	485 cal.

Der Hungerversuch aus dem 5. Monat liefert ganz ähnliche Werte.

Hunger im 5. Monat bei 12,5°:

Tabelle 18.

	Eiweiß	Kohlehydrate	
Hydrolysen	51	2	53
Spaltungen	26	1,4	27,4
Oxydationen	193	10,6	203,6
	270	14	= 284

Bei 18,4°:

Tabelle 19.

	Eiweiß	Kohlehydrate	
Hydrolysen	107	14	121
Spaltungen	286	17	333
Oxydationen	259	47	306
	652	108	= 760

Versuch im 5. Hungermonat bei 20,2°:

Tabelle 20.

	Eiweiß	Kohlehydrate	
Hydrolysen	148	19	167
Spaltungen	130	23	153
Oxydationen	482	87	569
	760	129	= 889

Für den Ansatzstoffwechsel gelten, aus den oben angeführten Gründen, die Erwägungen nicht, die diesen Rechnungen zum Grunde liegen.

Der Umfang der Oxydationsprozesse ist in den mitgeteilten Versuchen 35—72 Proz. der gesamten energieliefernden Prozesse, beträgt also gelegentlich kaum mehr als $^1/_3$, meist etwa die Hälfte und stets weniger als $^3/_4$ der gesamten Vorgänge.

Die Energiemenge, die durch Hydrolysen geliefert wird, steigt proportional der umgesetzten Stoffmenge an, und da diese von der Temperatur abhängig ist, erscheint auch die absolute Leistung dieser Prozesse durch die Erhöhung der Temperatur gesteigert.

Anders verhalten sich die Spaltungen und Oxydationen. Das Material ist zu wenig umfangreich und die Fehlergrenzen sind zu weit, als daß man Genaueres über das gegenseitige Verhältnis beider Prozesse sagen könnte, aber es geht schon deutlich das eine hervor, daß bei steigender Temperatur der Umfang der Oxydationen viel rascher zunimmt, als jener der Spaltungen, deren Bedeutung bei höheren Temperaturen (20°) nicht nur prozentual, sondern auch absolut geringer zu werden scheint.

Bei den vielen Fehlern, die in diesen Rechnungen stecken, zu denen eine Reihe Annahmen gemacht werden mußten, die einer gewissen Willkür nicht entbehren, wäre es nicht gerechtfertigt, die Resultate mitzuteilen, wenn nicht im vorliegenden Falle sich zum erstenmale die *methodische* Möglichkeit zeigte, dem Problem, das für die ganze Auffassung des Stoffwechsels von so großer Bedeutung ist, durch *quantitative* Bestimmung näher zu kommen, dem Problem,

welche Bedeutung die einzelnen Prozesse, deren Vorkommen qualitativ bekannt ist, im Stoffwechsel eines bestimmten Organismus haben. In dem quantitativen Verhältnis der einzelnen Partiarprozesse zueinander werden sicherlich bei vergleichendem Studium die gewaltigsten Unterschiede gefunden werden und es wird die Frage diskutierbar werden, ob es vielleicht einem Organismus möglich ist, die ganze Energie, die er im Lebensbetriebe braucht, aus einem der möglichen Prozesse zu ziehen, aus Hydrolysen, aus Spaltungen oder Oxydationen.

Einen Grenzfall bieten in dieser Hinsicht ja die anaëroben Organismen, bei denen die Oxydationen als energieliefernde Prozesse in Fortfall gekommen sind; zu ihnen leiten die verschiedensten Uebergänge hin, durch Organismen, bei denen die Bedeutung der Oxydationen in der Energese mehr und mehr abnimmt, sich der Null nähert. Im zweiten Teil dieser Studien soll hierauf näher eingegangen werden.

X. Ansatzstoffwechsel und Verluststoffwechsel.

Beim Säugetier ist es leicht zu entscheiden, ob es sich im Hungerstoffwechsel befindet oder nicht, beim Blutegel dagegen hat diese Feststellung einige Schwierigkeiten. Der Hungerstoffwechsel wird in dem Augenblick beginnen, wo der Darm kein Blut mehr enthält, aber dieser Punkt ist nicht leicht zu ermitteln. Eine größere Zahl von Beobachtungen an Blutegeln, die verschieden lange nach der Nahrungsaufnahme standen, ergibt, daß man etwa 6 Monate als die Zeit rechnen kann, die nötig ist, um alles Blut zu resorbieren. Individuelle Unterschiede werden hier eine große Rolle spielen, doch nicht in dem hohen Maße, wie man es erwarten würde, wenn man sieht, daß ein Blutegel 3 g, ein anderer 9 g Blut auf einmal aufnimmt, denn Tiere, die zu abundante Blutmengen aufnahmen, geben im Laufe der ersten Wochen nach dem Saugen per os eine nicht unbeträchtliche Menge wieder ab, ja es scheint, daß eine zu reichliche Blutaufnahme die Tiere schädigt. Jedenfalls war die Zahl der Todesfälle unter den Tieren, die gesogen hatten, viel größer, als unter denen, die etwa ein Jahr und länger hungerten.

Es würde nicht ausreichen auf Grund dieser sehr allgemeinen Beobachtungen die Zeit des Verbrauches einer normalen Blutmahlzeit auf 6 Monate anzusetzen, wie es in der Arbeit durchweg geschehen ist, wenn nicht aus dem Verhalten des Stoffwechsels selbst sich Kriterien ableiten ließen, die es gestatten, den Punkt mit einiger

Sicherheit anzugeben, an dem der Verluststoffwechsel, der wirkliche Hunger, begann.

Wie schon oben betont, kann der Zustand des Stoffwechselgleichgewichtes wohl nur als kurze Uebergangsphase sich zwischen Ansatzstoffwechsel und Verluststoffwechsel einschieben, so daß wir ihn nicht zu berücksichtigen brauchen.

Die Prozesse, durch die wir den Umfang und die Art eines Stoffwechsels zu charakterisieren suchen, sind entweder Ausscheidungsvorgänge, die uns nur zeigen, was abgebaut ist, oder Prozesse der Stoffaufnahme. Durch diese letzteren allein und ihren Vergleich mit den Ausscheidungen bilden wir uns ein Urteil darüber, ob Stoffansatz oder Stoffverlust stattgefunden hat.

Im Blutegelstoffwechsel können wir nur von einem einzigen Stoff bestimmen, in welcher Menge er in der Zeiteinheit aufgenommen wurde, von dem Sauerstoff, alle anderen Nährstoffe fließen aus dem großen Reservoir des Darmes dem Körper zu, ohne daß wir ein äußeres Zeichen dafür haben.

Wird Sauerstoff, außer zu den Oxydationen, die im Betriebsstoffwechsel erforderlich sind, auch im Reservestoffwechsel verbraucht, so ist es möglich, daß der Zustand eintritt, daß mehr Sauerstoff verbraucht wird, als dazu nötig ist, die verbrauchten Nahrungsstoffe so weit zu oxydieren, wie es nach Ausweis der Stoffwechselendprodukte geschehen ist.

Die Sauerstoffaufnahme während des Ansatzstoffwechsels stellt einen zusammengesetzten Wert dar, den wir nur dadurch in seine Komponenten trennen können, daß wir uns die Erfahrungen des Hungerstoffwechsels zu Nutze machen.

Wir fanden, daß bei weitem nicht die gesamte zur Verwendung kommende Energie aus Oxydationen stammt, den höchsten Prozentsatz erhielten wir mit 72 Proz., gewöhnlich waren es nur 50 Proz. Nehmen wir nun an, daß die Oxydationen zur Zeit des Stoffansatzes im Betriebsstoffwechsel wirklich stets den unwahrscheinlich hohen Umfang von 75 Proz. der Gesamtenergie haben sollten, so würden wir, wenn wir noch höhere Werte der Sauerstoffaufnahme finden, mit Sicherheit schließen können, daß hier zur Bildung relativ sauerstoffreicher Reservematerialien, z. B. Kohlehydrate, ein Sauerstoffkonsum stattgefunden habe.

In der Serie XIV, die den 3. bis 6. Monat des Stoffansatzes, d. h. die ganze zweite Hälfte der Stoffansatzzeit umfaßt, liegen nun die Verhältnisse für den Nachweis eines derartigen O-Verbrauches im Reservestoffwechsel sehr günstig.

Führen wir wieder, wie oben für den Hungerstoffwechsel die Rechnung durch, welche uns durch den Vergleich der umgesetzten Stoffe und des Nutzeffektes sagt, wie groß der Sauerstoffverbrauch sein müßte, wenn alle frei gewordene Energie aus Oxydationen käme, so gelangen wir auf Werte, die nicht, wie es beim Hungerstoffwechsel stets der Fall ist, größer sind als die tatsächlich beobachteten Zahlen für den Sauerstoffverbrauch, sondern wir finden, daß mehr O verbraucht wurde, als überhaupt hätte verbraucht sein können, wenn auch alle im Betriebsstoffwechsel verbrauchte Energie auf Oxydationen zu schieben sei.

Wir wollen nun annehmen, daß tatsächlich 75 Proz. der gewonnenen Energie aus Oxydationen stammte, und erhalten dann in dem Sauerstoff, der mehr verbraucht wurde, ein Maß für den Umfang der Prozesse, die zur Bildung von Reservematerial führen.

Wir wollen zunächst die Werte betrachten, die bei ca. 18° gewonnen sind. Sie zeigen im Laufe des Versuches eine deutliche Abnahme, d. h. die Menge Reservematerial, die in der Zeiteinheit gespeichert wird, wird in den 3 Monaten sehr erheblich geringer.

Kolonne I gibt die Menge O, die zu erwarten war, unter der Annahme, daß 75 Proz. aller gewonnenen Energie auf Oxydationen zu rechnen ist, II enthält die wirklich beobachtete Sauerstoffmenge pro Kilogramm Trockensubstanz und Stunde, so daß wir in III die Differenz der beiden ersten, d. h. ein Maß für den Umfang der Speicherungsprozesse haben.

Tabelle 21.

	I	II	III
4. Monat (17,6°)	158	234	76
5. „ (17,6°)	143	188	45
6. „ (17,6°)	198	200	2

Im 4. Monat sind diese Prozesse bei 18° also 38mal stärker als am Ende des 6. Monats, wo sie fast Null geworden sind, d. h. wo die Tiere sich etwa gerade im Stoffwechselgleichgewicht befinden.

Durch Interpolation kann man hieraus für jeden Tag sagen, wie hoch bei 18° der Stoffansatz sein würde. Der Abfall entspricht für dies Intervall sehr genau einer geraden Linie, tatsächlich dürfte es sich um eine Exponentialfunktion handeln.

Im 4. Monat ist keine nennenswerte Veränderung der Speicherungsprozesse nachzuweisen, wenn die Temperatur von 18 auf 20° gesteigert wird.

In den 5. Monat fallen Versuche mit niederer Temperatur, im Mittel 12°. Hier ist der Stoffansatz wesentlich herabgesetzt.

Zu erwarten waren 93 mg O, gefunden wurden 107 mg, also ergibt sich bei 12° als Maß für den Stoffansatz 14, während für 18° zu derselben Zeit ein Ansatz von 29 zu erwarten war.

Im Anfang des 6. Monats zeigen einige Versuche bei hoher Temperatur sehr deutlich, wie der Stoffansatz durch die Temperatursteigerung sehr stark vermehrt wird. Bei 22° waren zu erwarten 253 mg O, gefunden wurden 385 mg, so daß 132 mg auf Stoffansatz zu rechnen sind, während für diesen Zeitpunkt bei 18° nur 24 mg für Stoffansatz zu erwarten waren.

Leider wurde bei den Versuchen mit Tieren, die 3 Wochen vorher Blut gesogen hatten, keine Bestimmung des Gesamtkohlenstoffs vorgenommen, so daß für sie der Umfang der Speicherungsprozesse nicht angegeben werden kann, doch läßt sich aus den außerordentlich hohen Werten für sie Sauerstoffaufnahme wohl mit großer Wahrscheinlichkeit der Schluß ziehen, daß hier die Vorgänge des Stoffansatzes eine ganz gewaltige Rolle spielen.

Würde das Gesetz der Abnahme der Speicherungsprozesse mit der Zeit, wie es in den Monaten 3—6 gilt, auch für die ersten 3 Monate Gültigkeit haben, so dürfte man bei 18° am ersten Tage nach dem Blutsaugen einen Wert von 2200 als Maß für die Speicherungsprozesse erwarten, d. h. noch 29mal mehr wie im 3. Monat des Stoffansatzes. Wahrscheinlich wird dieser Wert in Wirklichkeit noch höher sein.

Noch ein anderer Indikator führt zu derselben Auffassung, daß in der Serie XIV kein Hungerstoffwechsel geherrscht hat.

Wie oben gezeigt wurde, beträgt das Verhältnis von C : N in der Nahrung des Egels, im Säugetierblut 1 : 3,423. Genau denselben Wert 3,42 finden wir in Serie XIV als das Verhältnis des gesamten umgesetzten Stickstoffs zum Kohlenstoff, während in den Hungerversuchen stets höhere Zahlen gefunden werden.

Es wurden also die beiden Elemente C und N gerade in dem Mengenverhältnis verbraucht, wie die Nahrung sie bietet, während sie in der Leibessubstanz des Blutegels in anderen Verhältnissen enthalten sind.

XI. Vergleichung des Blutegelstoffwechsels mit dem des Menschen.

Die großen, tiefgreifenden Unterschiede, die der Stoffwechsel des Blutegels gegenüber dem des Menschen bietet, sind aus der

ganzen vorhergehenden Darstellung ohne weiteres ersichtlich, so weit es sich um die einzelnen Partiarprozesse handelt. Es sei daher in dieser Hinsicht nur eine kurze Rekapitulation gestattet.

Die Stickstoffverteilung zeigte als auffallendsten Befund das außerordentliche Ueberwiegen der NH_3 über alle anderen N-haltigen Stoffwechselprodukte. Während beim Menschen 4—5 Proz. des Gesamt-N als NH_3 auftreten, beim Vegetarier ca. 7 Proz., bei Echidna 7—8 Proz., bei Octopus, als Vertreter der Cephalopoden, 18,6 Proz. und bei Vögeln (Gans) ca. 22 Proz., sinkt hier der Wert nur selten unter 50—60 Proz., um gelegentlich bis auf 80 Proz. zu steigen.

Noch viel auffälliger gestaltet sich die Kohlenstoffverteilung. Da beim Menschen ca. 95 Proz. des Gesamtkohlenstoffes als CO_2 erscheinen, hat man sich daran gewöhnt, die CO_2-Ausscheidung als ein Maß für den gesamten Kohlenstoffumsatz anzusehen und alle Bestimmungen der CO_2-Produktion bei niederen Tieren machen implicite diese Voraussetzung, ohne welche eine Vergleichung der CO_2-Ausscheidung verschiedenartiger Tiere gar keinen Sinn hat.

In der Tat liegen die Verhältnisse ganz anders und ohne Berücksichtigung der Kohlenstoffmengen, die in anderer Form als CO_2 den Körper verlassen, ist ein Urteil über den Kohlenstoffumsatz überhaupt gar nicht möglich.

Es ist eine für die vergleichende Physiologie des Stoffwechsels wichtige Tatsache, daß wir im Blutegel ein Tier kennen gelernt haben, bei dem die CO_2 nur $^1/_3$ bis $^3/_4$ des gesamten umgesetzten Kohlenstoffes enthält.

Der Rest ist nur zum Teil, wie beim Menschen, an N gebunden, zum Teil dagegen, und darin zeigt sich wieder ein bemerkenswerter Unterschied gegenüber dem Stoffwechsel des Menschen, tritt er in Form N-freier Verbindungen auf, Produkten des unvollständigen Abbaues der Nahrungsstoffe.

Die Bedeutung der Schleimproduktion im Gesamtstoffwechsel ist gleichfalls etwas, was uns aus dem Säugetierstoffwechsel fremd ist. Der Stoffverlust, den der Säugetierkörper durch Abgabe von Teilen der Epidermis hat, ist verschwindend gering im Vergleich zu dem gesamten Stoffumsatz, beim Blutegel dagegen ist die Schleimproduktion eine Funktion, die einen sehr erheblichen Teil der Stoffwechselleistung ausmacht.

Der Verlust an epidermoidalen Gebilden, der durch Abschuppung der Haut, Abfallen von Haaren u. s. w. entsteht, beträgt nach Tiger-

STEDT ca. 30 mg Stickstoff oder etwa 0,2 g Substanz täglich für den Menschen. Das bedeutet etwa 0,03 Proz. des Gesamtumsatzes. Beim Blutegel werden 20 mg Schleimtrockensubstanz auf 1 kg Trockensubstanz und Stunde ausgeschieden, was ca. 11 Proz. des Gesamtumsatzes ausmacht, also etwa 330mal so viel wie beim Menschen.

Noch klarer treten die großen Unterschiede im Stoffwechsel von Blutegel und Mensch hervor, wenn man den Umfang des Verbrauchs der einzelnen Nahrungsstoffe, die Vollständigkeit ihrer Ausnutzung und die Bedeutung der einzelnen chemischen Prozesse beim Abbau näher ins Auge faßt.

Die Zahlen, aus denen die Vergleichswerte für den Menschen berechnet sind, sind beliebig aus einer Arbeit von DENGLER und MAYER (1901) herausgegriffen.

Die Menge organischer Trockensubstanz des Menschen ist zu 25 Proz. gerechnet, da für eine Vergleichung das Gewicht der anorganischen Skelettsubstanzen vom gesamten Trockengewicht (ca. 37 Proz.) abgezogen werden mußte.

Der Versuchsmensch wog 55,8 kg, was also 13,9 kg organischer Trockensubstanz entspricht. Alle Werte sind auf 1 kg Trockensubstanz und 1 Stunde umgerechnet.

Gesamt-N-Ausscheidung 46,5 mg
Gesamt-C-Ausscheidung 466,0 mg C : N = 1 : 10,1.

Um die Menge des Gesamtkohlenstoffs zu erhalten, muß der als CO_2 ausgeschiedene C vermehrt werden um den Kohlenstoff des Harns. Das Verhältnis von C : N im Harn ist, wie normal, zu 0,45 gerechnet. Es sind dann 95,3 Proz. des Gesamt-C als CO_2 ausgeschieden worden. Der Anteil des N, der als NH_3 ausgeschieden wird, ist ca. 4 Proz.

Was die Ernährung des Menschen anlangte, der annähernd im Stoffwechselgleichgewicht war, so erhielt er pro die ca.:

78 g	Eiweiß	=	460 Cal
170 „	Kohlehydrate	=	710 „
115 „	Fette	=	1090 „
			2260 Cal

Der Energiewert des Kotes wurde nicht bestimmt, doch darf man annehmen, daß bei der leichten Ausnutzbarkeit der gebotenen Nahrung sicher 95 Proz. ausgenutzt wurden, so daß die tatsächliche Energiezufuhr = 2150 Cal pro die oder 6200 cal pro Kilogramm-Trock.-Stunde beträgt.

Ausgeschieden werden an Verbindungen, die noch Energie enthalten, wesentlich Harnstoff, mit einer Verbrennungswärme von

2,58 cal pro Gramm. Die ausgeschiedene Harnstoffmenge ist also, wenn man die ganze Ausscheidung als Harnstoff rechnet, zu setzen = 2,13 mal dem ausgeschiedenen N.

Das bedeutet pro Kilogramm-Trock.-Stunde : 2,13·46,5 = 99 mg oder 256 cal.

Der Nutzeffekt des Stoffwechsels ist also:

zugeführte Energie	6200 cal	
ausgeschiedene Energie	256 „	
ausgenutzt	5944	= 96 Proz.

Der Sauerstoffverbrauch beträgt pro Kilogramm-Trock.-Stunde 1380 mg.

Hieraus läßt sich der Umfang der Oxydationen ableiten.

Es ist die Sauerstoffkapazität der Nahrung:

Eiweiß	78·1,82	= 142 g Sauerstoff
Kohlehydrate	170·1,123	= 192 „ „
Fette	115·2,88	= 330 „ „
		664 g Sauerstoff;

da nur 95 Proz. ausgenutzt wurden, erniedrigt sich die Zahl auf 632 g. Der Nutzeffekt des Stoffwechsels betrug 96 Proz., so daß, wenn die gesamte geleistete Energie auf Oxydationen entfallen würde, ein Sauerstoffverbrauch von 606 g pro Tag stattgefunden haben müßte, was, auf Kilogramm-Trock.-Stunde umgerechnet, 1820 mg entsprechen würde.

Der tatsächliche Sauerstoffverbrauch beträgt nur 1380 mg, also nur 76 Proz. dieser Werte. Es stammen also 24 Proz. der gesamten disponibel gewordenen Energie nicht aus Oxydationen.

Um uns zu orientieren, in welcher Weise die einzelnen Prozesse die Gesamtenergie liefern, können wir folgenden Ansatz machen: Von den aufgenommenen Stoffen werden 95 Proz. ausgenutzt. Die Energie dieser Stoffe wird in den ersten Stadien durch Hydrolyse, dann durch Spaltung und Oxydation erschlossen.

Den Umfang der Hydrolyse können wir rechnen für

Eiweißstoffe	13	Proz. der Gesamtenergie
Kohlehydrate	5	„ „ „ [1])
Fette	2	„ „ „

Die Ausnutzung der Kohlehydrate und Fette im menschlichen Stoffwechsel ist eine außerordentlich vollkommene, praktisch = 100 Proz., denn es erscheinen normalerweise keine Produkte unvollständigen Abbaues, die nicht N-haltig wären. Das Eiweiß wird

1) Man muß hier 5 Proz., nicht 10 Proz. wie beim Blutegel nehmen, da etwa die Hälfte der Kohlehydrate nicht als Glykogen, sondern schon als Traubenzucker zugeführt wurde.

nicht so vollkommen abgebaut, die ganze Harnstoffmenge stammt ja aus ihm, so daß von den 1320 cal, die pro Kilogramm Trock.-Stunde aus Eiweiß stammen könnten, nur 1064 oder 81 Proz. ausgenutzt werden. Mit der Kenntnis dieses Nutzeffektes ist es nun möglich, die folgende Tabelle auszurechnen:

	Eiweiß	Kohlehydrate	Fette
Hydrolysen	A	B	C
Spaltungen	U	T	V
Oxydationen	X	Y	Z

A, B und C werden berechnet.

Die Summe aller Oxydationen $X + Y + Z$ ist bekannt $= 76$ Proz. der Gesamtenergie.

Damit ist auch die Summe aller Spaltungen $U + T + V$ bekannt.

Da für Eiweiß $A + U + X = 81$ Proz. der Verbrennungswärme des umgesetzten Eiweißes ist und A berechnet wurde, so ist auch $U + X$ bekannt. Für Kohlehydrate und Fette stellen die Summen $B + T + Y$ bezw. $C + V + Z$ die ganze Verbrennungswärme dar, so daß, da B und C berechnet werden, auch $T + Y$ und $V + Z$ bekannt sind.

Im vorliegenden Falle ist:

$A = 29,\ B = 24,\ C = 6.$

$U + X = 1035$, also $(U + X) : (T + Y) : (V + Z) = 1 : 2 : 3.$

$T + Y = 2000.$

$V + Z = 2834.$

$$\left.\begin{array}{l} X + Y + Z \text{ ist} = 4700 \\ U + T + V \text{ ist} = 1440 \end{array}\right\} \text{wie } 1:3.$$

Der Umsatz pro Kilogramm-Trock.-Stunde beträgt:

Eiweiß	223	mg
Kohlehydrate	485	„
Fette	298	„

Tabelle 22.
Pro Kilogramm-Trock.-Stunde in cal.

	Eiweiß	Kohlehydrate	Fette	
Hydrolysen	29	24	6	59
Spaltungen	250	510	770	1530
Oxydationen	770	1540	2300	4700
	1049	2074	3076	6289

Der Anteil der einzelnen Stoffe und einzelnen Prozesse gestaltet sich also in der Weise, wie es Tabelle 22 angibt.

Um diese Werte mit den für Hirudo gewonnenen zu vergleichen, müssen Kohlehydrate und Fette zusammengerechnet werden und wir erhalten die folgende Tabelle der Vergleichung des Stoffwechsels bei Menschen und Blutegel, die die Zahl der cal angibt, die pro Kilogramm organischer Trockensubstanz und Stunde durch die Hauptprozesse aus dem Stoffwechselmaterial nutzbar gemacht werden.

Tabelle 23.

	Eiweiß		Kohlehydrate + Fette	
	Homo 37,6°	Hirudo 18,0°	Homo 37,6°	Hirudo 18,0°
Hydrolysen	29	107	30	14
Spaltungen	250	286	1280	47
Oxydationen	770	259	3840	47
Summa	1049	652	5150	108
	1 : 1,6		1 : 47,6	

Gesamte ausgenutzte Energie:

Mensch: 6289 cal bei 37—38° } 1 : 8,3
Blutegel: 760 cal bei 18° }

Die gesamte Energiemenge, die der Mensch sich nutzbar macht, ist also 8,3mal so groß als beim Blutegel. Aber diese beiden Werte sind noch nicht vergleichbar, denn sie sind unter verschiedenen Temperaturbedingungen gewonnen.

Wenn wir nicht zum Zweck der speziellen Kenntnis des Blutegelstoffwechsels und der Beziehung dieses Stoffwechsels zu den speziellen Lebensbedingungen, sondern um allgemeine theoretische Anschauungen zu gewinnen, den Lebensbetrieb zweier Organismen miteinander vergleichen wollen, so müssen wir, streng genommen, alle Werte auf die gleichen äußeren Bedingungen umrechnen. Erst dann sehen wir, worin die prinzipiellen, qualitativen Unterschiede liegen, die Unterschiede, die gerade durch die spezifischen Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels des einzelnen Wesens bedingt sind.

Die tatsächlichen sehr großen Unterschiede zwischen Mensch und Blutegel in Bezug auf den Stoffansatz könnten ja Folgen der verschiedenartigen Außenbedingungen sein, bei voller Uebereinstimmung aller prinzipiell wichtigen Momente.

Um eine solche Vergleichung durchzuführen, müssen wir eine Extrapolation vornehmen. Wir haben bisher zwischen den Versuchsergebnissen bei verschiedenen Außenbedingungen interpoliert und dadurch die Möglichkeit gewonnen, innerhalb eines Temperaturintervalls von 10° bis 25° jeden Wert, der bei einer beliebigen Tem-

peratur beobachtet war, auf eine andere umzurechnen, jetzt aber müssen wir über die Grenzen der Beobachtung hinausgehen, wenn wir die Frage beantworten wollen: wie würde sich der Stoffwechsel des Blutegels bei 37 bis 38° gestalten?

Wir sahen, daß alle beobachteten Stoffwechselprozesse eine Steigerung mit der Temperatur erfuhren, derart, daß, ebenso wie für chemische Vorgänge in nicht lebenden Systemen, Q_{10} meist zwischen 2 und 3 lag.

Wenn wir also sehen, daß die Gesamtenergiemenge, die im menschlichen Stoffwechsel freigemacht wird, 8,3mal so groß wie beim Blutegel ist, so würde dieser bei 37° eine ebenso große Energiemenge liefern können, wenn $Q_{10} = 2,88$ wäre, ein Wert, der ganz in dem Bereich liegt, den wir für alle Prozesse fanden.

Sehen wir nun etwas näher zu, auf welchem Wege die Energie bei Mensch und Blutegel geliefert wird, so ergibt sich vor allem der gewaltige Unterschied der Bedeutung, die die verschiedenen Stoffgruppen im Stoffwechsel haben.

Beim Menschen stammen 16,7 Proz. der ausgenutzten Gesamtenergie aus Eiweißumsatz, 83,3 aus Kohlehydraten und Fetten, beim Blutegel 86 Proz. aus Eiweiß, 14 Proz. aus Kohlehydraten und Fetten. Das sind Unterschiede, die auf den ersten Blick als qualitative erscheinen, die nicht ausgeglichen werden könnten, auch wenn man auf gleiche Temperatur umrechnet. Doch dieser Eindruck ist ein Vordergrundsurteil, das die Voraussetzung macht, die Temperatur steigere die einzelnen Stoffwechselprozesse in gleichem Verhältnis.

Ich möchte nun als eines der wichtigsten Ergebnisse des Studiums des Blutegels das Resultat ansehen, daß die Beeinflussung der einzelnen Prozesse des Stoffwechsels durch Veränderung der Temperatur eine, quantitativ betrachtet, ganz verschiedene ist.

Die folgenden Zahlen beziehen sich nicht auf die ausgenutzte Energiemenge, denn für das Gesetz, nach dem sich der Nutzeffekt mit der Temperatur ändert, ließ sich bisher kein Zahlenwert ableiten, sondern auf die Energiemenge des umgesetzten Stoffwechselmaterials, sie geben an, um wieviel an Energie ärmer ein hungernder Blutegel (5. Hungermonat) wird.

In Tabelle 8 und 9 (s. p. 259) war für 11° und 18° die Menge der umgesetzten cal, die aus Eiweiß, Fett und Kohlehydraten stammten, angegeben. Der Temperaturfaktor für 10°, Q_{10}, berechnet sich daraus für Eiweiß = 2,5 für Kohlehydrate und Fette = 10,0.

Extrapoliert man mit diesen Werten, so ergibt sich folgende Tab. 24.

Tabelle 24.
Umsatz in cal pro Kilogramm-Trock.-Stunde beim Blutegel.

	11°	18°	25°	30°	37°	40°
Aus Eiweiß cal	341	743	1520	2660	5 440	7 890
Aus Kohlehydraten und Fetten cal	14	85	595	2980	20 800	62 500
Verhältnis des umges. Eiweiß: Kohlehydrate	1:0,041	1:0,114	1:0,39	1:1,12	1:3,84	1:7,9

Vergleicht man den für 37° extrapolierten Wert des Blutegelstoffwechsels mit dem des Menschen, so ergibt sich folgendes:

Es stammen aus dem Umsatz von

	Eiweiß	Kohlehydraten und Fetten
Beim Blutegel	5440	20 800
Beim Menschen	1049	5 150

d. h. bei gleicher Temperatur würde der Stoffwechsel des Blutegels viel intensiver sein als der des Menschen, wie 1 : 4,25.

Es würde dabei aus dem Eiweißumsatz 20,8 Proz. der Gesamtenergie stammen, beim Menschen 17 Proz., aus Kohlehydraten und Fetten beim Blutegel 79,2 Proz., beim Menschen 83 Proz. Die gewaltigen Unterschiede, die der Stoffwechsel bei niederer Temperatur zeigte, erscheinen also bei dieser Art der Vergleichung fast ausgeglichen und der anscheinend so träge Stoffumsatz erscheint als relativ — d. h. unter den obwaltenden Temperaturbedingungen — intensiver als der menschliche. Auf die Fragestellungen, die sich aus solchen Erörterungen ergeben, soll zum Schluß der Arbeit (Teil II) hingewiesen werden.

In welcher Weise die Prozesse, durch welche die Betriebsenergie gewonnen wird, sich mit steigender Temperatur verändern, darüber konnte für den Blutegel zwar nicht viel gesagt werden, doch das eine ging schon aus den bisherigen Untersuchungen hervor, daß die Oxydationen eine raschere Steigerung erfahren als die Spaltungen, so daß also auch hierin sich die Unterschiede zwischen dem Stoffwechsel von Blutegel und Mensch ausgleichen würden, und bei 37,5° der Blutegel nicht nur annähernd die gleiche Zusammensetzung der umgesetzten Stoffe zeigen würde, sondern wahrscheinlich auch einen ähnlich großen Anteil der Oxydationen an der Gewinnung der Gesamtenergie, wie wir ihn für den Menschen kennen lernten. Da die bezüglichen Zahlen zu unsicher sind, verzichte ich darauf, sie mitzuteilen.

Man kann die Intensität des Stoffwechsels eines Tieres außer zu seiner Masse auch zu seiner Oberfläche in Proportion setzen, und angeben, wieviel cal auf 1 qm Oberfläche pro Stunde geliefert werden.

Dieser Wert ist bei den homöothermen Tieren insofern sehr interessant, als er für eine Reihe sehr verschieden großer Tiere annähernd konstant ist, während auf die Masseneinheit bezogen die kleineren Säugetiere einen viel intensiveren Stoffwechsel haben, als die großen, da ja durch eine im Verhältnis zur Masse viel größere Oberfläche der Wärmeverlust erfolgt. Ist die Wärmeabgabe pro Quadratmeter Oberfläche gleich und sind die Einrichtungen des Wärmeschutzes, oder physikalisch gesprochen, die Wärmeleitungs- und Strahlungsverhältnisse, sowie der Verlust durch Konvektion für beide Tiere gleich, so werden sie gleiche Körpertemperatur haben. Denselben Erfolg, d. h. gleiche Temperatur, werden wir auch finden, wenn bei geringerem Verlust durch Wärmeleitung, Strahlung und Konvektion der Stoffwechsel auf die Masseneinheit bezogen träger ist.

Der Blutegel ist in einem Zustande mittlerer Kontraktion, wie er gewöhnlich besteht, etwa 7 cm lang und 0,6 cm dick. Auf seine ca. 1,8 g lebend Gewicht kommen also 2,64 qcm Oberfläche. Ein Blutegel enthält etwa 0,2 g Trockensubstanz. 0,2 g Trockensubstanz liefern bei 18° in 1 Stunde 1,53 cal. Es kommen also auf 2,64 qcm und Stunde 1,53 cal oder auf 1 qm und Stunde 5765 cal. Beim Menschen, Hund und Kaninchen entfallen auf 1 qm und Stunde 1000000 cal, also ca. 174mal so viel.

Hier tritt der Unterschied zwischen homöothermen und poikilothermen Tieren anscheinend wieder sehr scharf hervor, aber wir müssen auch hier wieder zum Vergleich die extrapolierte Stoffwechselintensität des Blutegels bei 37° heranziehen. Auf 1 qm und Stunde würde bei Körpertemperatur der Blutegel ca. 200000 cal leisten. Das ist also auch noch 5mal weniger als ein Säugetier, steht aber doch nicht annähernd so weit von dem Wert für den Menschen ab, wie die erste Zahl.

Sollte bei gleichbleibender Stoffwechselintensität ein Blutegel seine Körpertemperatur auf 37° erhalten, so müßten also die Verhältnisse, die den Wärmeverlust bedingen, 5mal günstiger gestaltet werden.

Ohne irgend welche Veränderung in den Einrichtungen des Wärmeschutzes u. s. w. ist eine derartige Verringerung der Wärmeabgabe im Verhältnis zur produzierten Wärme dadurch zu erreichen, daß die absolute Größe eines Tieres zunimmt, weil mit ihr sich das Verhältnis von Oberfläche zum Inhalt ändert. Dies Verhältnis beträgt beim Blutegel 1 : 1,44, d. h. auf 1 Gewichtsteil Leibessubstanz entfallen 1,44 Teile der Oberfläche. Soll die Wärmeabgabe um das

5fache verringert werden, so ist das erreicht, sobald das Verhältnis von Inhalt zur Oberfläche = 1,44/5 = 0,29 geworden ist. Das würde der Fall sein, wenn die linearen Dimensionen des Blutegels um das 5fache zunehmen, d. h. wenn er statt 7 cm Länge 35 cm messen würde und statt 0,6 cm 3 cm dick wäre. Der Inhalt ist dann auf das 125fache gewachsen, die Oberfläche nur um das 25fache, so daß das erforderte günstigere Verhältnis eingetreten ist.

Diese — utopisch erscheinende — Rechnung soll nur wieder darauf hinweisen, welche hohe biologische Bedeutung die absolute Größe eines Organismus und seiner Teile hat, ein Wert, der bisher stark vernachlässigt worden ist. Die außerordentliche Zunahme der Bedeutung aller Oberflächenphänomene bei abnehmender Größe ist ein in vieler Hinsicht maßgebender Faktor in den Gestaltungen der belebten Natur.

XII. Zusammenfassung.

Aus allen den mitgeteilten Einzeldaten kann man sich nunmehr ein Bild der Lebensvorgänge machen, wie sie bei einem einzelnen Blutegel im Laufe der ersten 300 Tage nach dem Blutsaugen ablaufen. Der größeren Uebersichtlichkeit wegen sollen die Hauptzüge dieses Bildes hier kurz zusammengefaßt werden.

Ein Tier von 0,8 g Gewicht und 0,128 g Trockensubstanz, das über ein Jahr lang keine Nahrung erhalten hat, saugt Säugetierblut, so daß es ein Lebendgewicht von 4 g und 0,768 g Trockensubstanz enthält, die aber nur zum kleinen Teil Leibessubstanz des Tieres ist.

Es folgen nun zunächst ca. 200 Tage, die zur Verarbeitung der Blutmenge von 3,2 g nötig sind.

In erster Linie wird das Blut eingedickt, der Blutegel scheidet sehr viel Wasser aus, sein sonst zäher Schleim wird wässerig tropfbar.

Im Laufe der ersten 100 Tage gibt er im Mittel täglich 2,68 mg Trockensubstanz und 15,32 mg Wasser ab, also 5,8mal so viel Wasser wie Fixa.

In den folgenden 100 Tagen beträgt der tägliche Gewichtsverlust 2,56 mg Trockensubstanz und 7,24 mg Wasser, also nur 2,8mal so viel Wasser wie Fixa.

Nun ist die Verarbeitung der Nahrung erfolgt und wir können feststellen, wieviel der Blutegel dabei durch Speicherung an Körpersubstanz gewonnen hat. Von den 0,64 g Trockensubstanz, die die

Nahrung enthielt, hat er 0,524 in den 200 Tagen ausgeschieden, der Rest von 114 mg bleibt als Vermehrung der organischen Trockensubstanz des Tieres zurück, das also jetzt, statt 128 mg vor dem Blutsaugen, 244 mg enthält oder ca. 89 Proz. mehr wie zu Anfang.

Im Laufe der nächsten 100 Tage wird diese angesetzte Stoffmenge wieder verbraucht, indem ein täglicher Gewichtsverlust von 1,2 mg Trockensubstanz und 3,5 mg Wasser erfolgt. Hier wird also auch nur 2,9mal so viel Wasser ausgeschieden als feste Bestandteile.

So ist nach Jahresfrist ungefähr der gleiche Zustand erreicht, von dem wir ausgingen. Weiter wurden die Prozesse bisher noch nicht verfolgt.

Bei einer mittleren Temperatur, die nur wenig um 18° schwankt, wird in der Zeit des Stoffansatzes von einem Tier an einem Tage verbraucht:

Eiweiß	2,45 mg	=	14,50 cal
Kohlehydrate	0,08 „	=	0,34 „
Fette	0,02 „	=	0,18 „
			15,02 cal

In der Zeit des Hungers betragen die umgesetzten Stoffmengen etwa:

Eiweiß	1,00 mg	=	5,92 cal
Kohlehydrate	0,18 „	=	0,76 „
Fette	0,03 „	=	0,28 „
			6,96 cal

Die Ausnutzung dieser umgesetzten Energiemengen ist in beiden Fällen annähernd dieselbe, man kann rechnen, daß 70 Proz. der umgesetzten Energie für Leistungen im Lebensprozeß verwendbar werden, also im Ansatzstoffwechsel etwa 10,5 cal, im Hungerstoffwechsel etwa 4,8 cal.

Von besonderem theoretischen Interesse ist es, zu erfahren, durch welche Arten von chemischen Vorgängen diese Energiequanten frei gemacht werden. Durch eine Reihe günstiger Umstände ist es möglich, für den Blutegel anzugeben, welchen Anteil die einzelnen großen Gruppen von Prozessen, die überhaupt im Stoffwechsel eine wesentliche Bedeutung haben, an der Energieproduktion nehmen.

Für einen Blutegel umgerechnet, ergibt sich folgendes Bild des Energieumsatzes an einem Tage in der Zeit des Hungerstoffwechsels bei 18° C.

Es stammen von den ausgenutzten 4,8 cal aus Hydrolysen von Eiweiß 0,9 cal, von Kohlehydraten (und Fetten) 0,21 cal. Die Spaltungen liefern aus Eiweiß 0,72 cal, aus Kohlehydraten 0,2 cal,

und den Oxydationen entstammen aus Eiweiß 2,14 cal, aus Kohlehydraten 0,63 cal.

Die Oxydationen liefern also etwa 57 Proz. der gesamten ausgenutzten Energie, die Spaltungen 20 Proz. und die Hydrolysen 23 Proz.

Dieses Bild des Stoffwechsels gilt nur für eine Temperatur von ca. 18° C; verschiebt sie sich nach der Plus- oder Minusseite, so erfolgen tiefgreifende Aenderungen im gesamten Stoffwechselgetriebe.

Bei niederer Temperatur (10—12°) nehmen Kohlehydrate und Fette überhaupt nicht mehr in nachweisbarer Menge am Stoffwechsel teil, bei dieser Temperatur ist der Stoffwechsel des Blutegels ein reiner Eiweißstoffwechsel.

Bei hohen Temperaturen dagegen steigt die Menge der stickstofffreien Substanzen, die umgesetzt werden, rasch, viel rascher als die der stickstoffhaltigen, so daß z. B. bei einem Uebergang von 12 auf 20° der Eiweißumsatz auf das 2,8fache, jener der Kohlehydrate und Fette dagegen auf das 9,3fache steigt.

Die Ursache, daß mit steigender oder fallender Temperatur nicht einfach eine gleichmäßige Zu- bezw. Abnahme aller Prozesse erfolgt, liegt darin, daß der Stoffwechsel die Summe einer großen Zahl verschiedenartiger Partiarprozesse ist, die bis zu einem gewissen Grade voneinander unabhängig, Verschiebungen erleiden können. Jeder dieser Prozesse wird durch steigende Temperatur beschleunigt, durch fallende verlangsamt, und die Veränderungen der Reaktionsgeschwindigkeit lassen sich durch Exponentialfunktionen darstellen. Die Konstanten dieser Kurven sind für die einzelnen Prozesse ungleich und darum muß einer Veränderung der Temperatur zu Verschiebungen in dem quantitativen Verhältnis der einzelnen Prozesse zueinander führen. Ein Tier, das im stande ist, derartige Verschiebungen in weiten Grenzen auszuhalten, bedarf keiner Einrichtungen zur Homöothermie. Daß dagegen schon geringe Temperaturänderungen bei Homöothermen zu schweren Schädigungen führen, ist uns aus den Erscheinungen des Fiebers und des Erfrierens von Säugetieren bekannt und stellt einen speziellen Fall des allgemeinen Satzes dar, der besagt, daß eine proportionale Beschleunigung oder Verlangsamung der Partiarprozesse des Stoffwechsels durch Temperatureinflüsse nicht möglich ist.

Auf eine Reihe weiterer theoretischer Erörterungen über den Stoffwechsel soll erst im II. Teile dieser Untersuchungen eingegangen werden.

Serie XXII: Tiere, die 3 Wochen vor Beginn der Versuchsserie reichlich Hunde- und Kaninchenblut gesogen haben.

No.	Dauer in Stunden	Temperatur ° C	Gewicht in g	Sauerstoffverbrauch in mg	Kohlensäureabgabe in mg	Stickstoff als NH_3 abgegeben mg	Reststickstoff in mg	Schleim Stickstoff in mg
1	46	16,4	62,7	97,8	77,0	4,4	—	6,3
2	47,8	18,2	50,5	131,0	90,6	—	—	5,2
3	47,0	18,3	49,5	123,0	80,1	8,3	—	5,8
4	46,9	18,3	48,5	123,0	100,9	—	—	—
5	47,0	18,6	47,5	115,0	60,7	10,1	9,0	5,6
6	47,4	18,6	46,5	139,0	107,4	10,6	13,3	8,9

Serie XIV: 32 Tiere, die ca. 3 Monate vor Beginn der Versuchsserie Blut gesogen haben. Der Versuch erstreckt sich auf die Monate 4, 5 und 6 nach der Nahrungsaufnahme. Es herrscht Ansatzstoffwechsel, in den letzten 6—8 Tagen etwa Stoffwechselgleichgewicht.

No.	Dauer in Stunden	Temperatur in ° C	Gewicht in g	Sauerstoffverbrauch in mg	Kohlensäureabgabe in mg	Stickstoff als NH_3 in mg	Reststickstoff in mg	Schleim Stickstoff in mg	Schleim Trockensubstanz in mg	C : N ca. wie 1 :
1	46,9	15,3	76,0	127,3	104,3	6,5	13,6	3,0	32,3	3,30
2	48,0	16,7	75,4	157,8	132,8	10,8	16,4	3,0	24,6	3,75
3	47,0	17,6	74,8	150,5	120,0	—	—	1,6	17,2	3,75
4	47,0	17,9	71,0	177,0	143,5	9,6	6,7	4,6	44,5	3,75
5	47,0	18,5	70,5	170,0	135,0	10,8	5,8	3,2	28,6	3,75
6	47,0	18,1	69,8	143,0	113,2	11,4	4,8	2,3	17,3	3,75
7	48,0	17,9	69,2	176,2	135,2	11,4	4,3	2,8	27,7	3,75
8	47,0	17,8	68,5	133,7	113,3	7,9	5,0	0,8	22,9	3,75
9	49,0	18,0	68,0	153,6	114,6	9,8	4,9	1,3	44,7	3,75
10	47,0	17,7	67,5	131,8	109,0	8,8	4,6	2,4	—	3,75
11	48,0	17,9	66,8	141,2	97,9	11,1	7,0	—	33,6	3,75
12	48,0	18,1	66,3	132,5	122,5	10,7	4,2	2,0	26,3	3,75
13	47,0	18,4	65,6	144,3	85,7	5,1	4,8	3,0	12,0	3,75
14	48,0	19,4	65,0	124,5	114,8	6,3	5,1	2,1	27,8	4,5
15	50,0	20,5	64,7	148,7	113,6	11,2	4,5	2,3	18,4	4,5
16	47,0	20,6	63,8	150,0	136,8	9,6	2,1	2,8	22,6	4,5
17	47,0	20,7	63.4	196,0	161,8	9,3	—	2,5	24,3	4,5
18	48,0	19,4	62,0	159,0	108,4	13,3	—	2,7	21,3	4,5
19	49,0	18,8	61,0	132,3	102,9	10,5	4,8	2,5	9,9	3,75
20	49,0	18,4	60,0	87,3	83,3	8,1	4,2	1,7	23,1	3,75
21	54,0	18,5	59,5	115,9	58,2	8,9	6,3	1,1	26,4	3,75
22	43,0	18,2	59,0	84,6	63,6	7,9	7,7	1,5	—	3,75
23	46,0	15,3	58,5	94,6	53,9	6,3	3,0	1,7	22,2	3,3
24	47,0	12,5	57,7	73,5	46,5	5,1	3,0	2,3	16,5	3,3
25	51,0	11,5	57,3	61,4	45,4	5,9	3,4	1,0	11,5	3,3
26	46,0	11,0	56,7	50,1	24,4	4,5	2,4	0,8	6,2	3,3
27	50,0	10,8	56,0	60,0	31,9	4,5	2,8	2,6	19,7	3,3
28	52,0	11,0	55,5	51,5	29,7	3,6	3,9	2,0	6,2	3,3
29	43,0	13,2	55,0	74,5	50,9	5,1	4,3	1,6	15,5	3,3
30	48,0	15,9	54,5	84,4	55,7	5,5	5,2	3,2	31,4	3,3
31	49,0	16,5	53,8	85,9	65,6	6,1	4,9	1,6	18,0	3,75
32	45,0	20,9	53,3	189,0	122,2	10,0	5,3	3,1	29,0	4,5
33	48,0	24,9	52,8	ca. 230,0	ca. 170,0	10,8	11,8	4,1	41,4	5,5
34	47,0	25,3	52,3	231,0	177,4	15,7	10,5	3,5	27,3	5,5
35	55,0	24,8	49,7	233,0	167,0	11,0	—	2,5	—	5,5
36	42,0	21,7	47,0	132,0	99,3	7,6	7,3	2,1	17,7	5,0

No.	Dauer in Stunden	Temperatur in °C	Gewicht in g	Sauerstoffverbrauch in mg	Kohlensäureabgabe in mg	Stickstoff als NH_3 in mg	Reststickstoff in mg	Schleim Stickstoff in mg	Schleim Trockensubstanz in mg	C:N ca. wie 1:
37	48,0	20,3	46,5	114,0	41,3	7,0	6,3	1,8	15,0	4,5
38	48,0	19,5	46,0	88,7	62,6	7,9	5,2	1,3	—	4,5
39	48,0	17,9	45,5	ca. 90,0	68,7	5,9	2,1	1,0	—	3,75
40	47,0	17,4	45,0	88,8	56,0	6,3	5,5	1,4	17,2	3,75
41	48,0	17,8	44,3	75,9	71,0	5,2	3,9	2,0	13,2	3,75
42	48,0	17,1	44,0	73,1	70,5	6,2	4,5	1,0	17,5	3,75

Serie XVIII: 21 Tiere, die ca. vor 9 Monaten zum letzten Male Blut gesogen haben, sich also im 3. Monat des Hungers befinden.

No.	Dauer in Stunden	Temperatur in °C	Gewicht in g	Sauerstoffaufnahme in mg	Kohlensäureproduktion in mg	Stickstoff als NH_3 abgegeben in mg	Reststickstoff in mg	Schleim Stickstoff in mg	C:N ca.
1	46,5	19,3	38,8	41,4	52,7	6,7	2,7	—	4,24
2	48,8	21,2	38,5	42,8	66,0	6,0	4,6	—	4,64
3	46,5	20,7	38,1	36,4	44,5	8,6	5,3	—	4,54
4	47,8	20,5	37,8	54,0	45,4	8,4	2,8	—	4,5
5	47,0	19,2	37,6	37,9	56,1	6,0	3,8	—	4,24
6	48,0	18,0	37,1	29,5	41,5	7,3	3,1	—	4,0
7	49,2	18,6	36,7	24,5	47,7	4,5	4,1	—	4,12
8	48,3	19,0	36,5	42,1	52,6	4,9	2,3	—	4,20
9	45,0	18,7	34,4	21,0	21,3	4,5	1,5	—	4,14
10	49,3	12,0	34,1	12,6	17,7	3,0	2,1	—	3,40
11	49,5	11,3	33,7	16,1	15,8	2,4	2,3	—	3,40
12	46,1	11,6	33,4	7,7	9,4	2,8	1,4	—	3,40
13	49,7	11,5	33,1	13,3	20,3	3,2	1,6	—	3,40
14	47,5	11,6	32,7	10,5	10,8	2,8	1,5	1,0	3,40
15	48,0	11,6	32,4	18,2	17,5	2,8	1,3	0,3	3,40
16	48,0	11,4	32,1	ca. 12,0	17,6	2,3	1,0	0,1	3,30
17	52,0	11,5	31,7	11,2	12,7	1,8	2,2	—	3.30
18	43,3	10,4	31,4	15,4	20,5	2,0	1,7	—	3,30
19	45,7	9,8	31,1	14,0	9,8	2,6	1,8	0,7	3,30
20	48,8	11,0	30,9	19,7	22,8	2,7	2,3	0,9	3,30
21	48,1	12,5	30,5	21,5	28,2	3,2	2,8	1,5	3,40

Serie XXIV: Tiere haben vor ca. 11 Monaten zum letzten Male Blut gesogen, befinden sich also im 5. Monat des Hungers.

No.	Dauer in Stunden	Temperatur in °C	Gewicht in g	Sauerstoffaufnahme in mg	Kohlensäureausscheidung in mg	Restkohlenstoff in mg	Stickstoff als NH_3 in mg	Reststickstoff in mg	C:N 1:
1	47,5	12,5	142,0	84,0	109,3	20,0	10,2	3,6	3,60
2	47,8	12,6	141,5	81,0	117,5	27,2	11,8	2,8	4,06
3	48,0	14,5	141,0	96,0	196,8	30,0	12,4	4,2	5.05
4	48,3	16,1	140,0	102,2	63,2	20,7	15,0	ca. 3,0	ca. 2,00
5	47,5	17,9	139,3	203,0	315,0	30,8	17,5	8,5	4,50
6	49,0	18,8	138,6	172,9	248,0	61,8	16,6	12,7	4,42
7	47,8	20,0	138,2	113,7	104,5	56,0	17,8	9,6	3,1
8	48,3	20,2	136,0	227,0	350,8	89,0	21,0	19,6	4,56
9	48,3	18,5	132,0	173,0	233,8	87,0	19,2	15,4	4,65

Comparative Physiology of the Invertebrate Heart.

IX. The Nature of the Inhibition on direct Stimulation with the Tetanizing Current.

By A. J. Carlson.

[From the Hull Physiological Laboratory of the University of Chicago.]

With three Plates.

(Der Redaktion zugegangen am 24. März 1906.)

I. The inhibitory Effects of the interrupted Current on the Rhythm.

The inhibitory influence of the weak interrupted current on the heart of Helix was first described by Foster (1872). He found that the interrupted current sent directly through the heart arrested the rhythm in diastole during the stimulation, if not too long continued. If the strength of the current was relatively weak the inhibition was produced only at the beginning of the stimulation, while with a stronger current acceleration of the rhythm and tetanus were produced. These observations on the snail heart were later confirmed by Foster and Dew-Smith (1875), Biedermann (1884), and Ransom (1884). All these investigators relied on direct observation instead of having recourse to the graphic method. Ransom found also that the interrupted current produces inhibition of the rhythm in the systemic ventricle of Octopus just as in the snail's heart, but he concludes that the interrupted current has only an accelerator influence on the gill ventricles of Octopus, as well as on the hearts of the Pterotrachæa and the tunicates. Schoenlein (1894) failed to obtain inhibition in diastole in the heart of Aplysia on direct stimulation with the interrupted current of any strength. He worked on the suspended and empty heart. With a certain intensity of the interrupted current the ventricle responded with a few rapid beats accompanied by increased tonus at the beginning of the stimulation, and then the beats ceased, the ventricle continuing in the condition

of increased tonus till the end of stimulation, when automatic beats reappeared. Schoenlein thinks it probable that the arrest of the snail's heart in diastole by the interrupted current as described by the investigators just referred to is nothing but this tonus contraction preceded by the few initial beats, the mistaking of the tonus contraction unaccompanied by beats for a prolonged diastolic pause being easily made by the less accurate method of direct observation. Straub (1901) found that the interrupted current has only an inhibitory effect on the filled ventricle of Aplysia, the weaker current producing a decrease in the rate and the strength of the beats, the stronger or strongest current producing complete inhibition of the rhythm in diastole. On the empty ventricle of Aplysia the current has, according to Straub, only accelerator or stimulating effects.

This makes it evident that a re-examination of the whole question is desirable. It seems singular that the mere filling of the Aplysia ventricle should so alter the properties of the ventricular tissues the interrupted current inhibits the rhythm, while in the empty ventricle the same current has the very opposite effects. Several investigators have described the effects of the interrupted current on the heart of the crustaceans. These researches will be considered in connection with the accelerator effects of the tetanizing current, as none of these investigators obtained inhibition of the rhythm on direct stimulation of the heart.

My own results may be summed up as follows: The heart, including the gill ventricles of the cephalopods, of all the molluscs and crustaceans included in this work, and probably also the heart of the tunicates, is inhibited in diastole by the interrupted current of a certain intensity sent directly through the pulsating organs. This inhibition varies from a decrease in the rate and the strength of the beats to a complete arrest of the rhythm, usually accompanied by a tonus relaxation, depending on the relative strength of the current.

The Lamellibranchs.

Of the bivalve molluscs this inhibition is most readily obtained in the heart of the clams. The interrupted current of a certain intensity sent directly through the empty and pulsating ventricle of Mya for two or three seconds inhibits the rhythm immediately, the

ventricle remaining quiescent and more relaxed than during the normal diastolic pause for from one half to two minutes the longer the more fatigued the ventricle and, within limits, the stronger the stimulus employed. With a weak current and a fresh and vigorous ventricle the rhythm usually reappears immediately when the stimulation ceases. In fatigued preparations the recovery of the ventricle is manifested first by a gradual return of the tonus to its former condition. When the rhythm reappears, the beats may at first be diminutive, reaching their former amplitude only gradually, or they are maximal or even supermaximal at the very beginning.

To produce this inhibition it is not necessary that the shocks follow each other as rapidly as when the magnetic interruptor of the inductorium is used. Two or three shocks per second produce the same effects.

In the ventricle of Mytilus the interrupted current of a relatively weak strength produces only a slight decrease in the height and rate of contraction; the stronger current causes complete inhibition accompanied by a tonus relaxation. When the stimulation is long continued, diminutive beats make their appearance during the stimulation (Fig. 2). The rhythm that appears at the end of stimulation usually exhibits a greater pulse rate than prior to the stimulation, and the tonus of the ventricle is at the same time greatly increased. The magnitude of the tonus relaxation accompanying the inhibition of the rhythm depends on the strength of the current as well as on the condition of the ventricle at the beginning of the stimulation. If the pulsating ventricle is normally relaxed, the stimulation may produce inhibition of the beats without any tonus reaction (Fig. 3). Other things equal, the greater the tonus of the pulsating ventricle, the greater the tonus relaxation during the stimulation; and, up to a certain limit, the stronger the current, the greater the tonus decrease and at the same time the more complete the inhibition of the rhythm.

The response of the ventricles of Cardium and Hennites is very similar to that of the Mytilus ventricle. The suspended empty ventricle of Cardium is usually in less tonus that the Mytilus ventricle, so that the interrupted current which produces complete inhibition of the beats causes at the same time a slight tonus contraction instead of a relaxation (Fig. 4). But a similar tonus contraction companying the arrest of the rhythm during the application of the interrupted current can also be obtained in the ventricle of Mya and Mytilus by increasing the strength of the stimulus.

The Chitons.

The effects of the interrupted current on rhythm of the ventricle of Cryptochiton could not be studied graphically, because the isolation and suspended ventricle of this mollusc exhibits no rhythmic activity when empty or even when filled with blood. When the weak interrupted current is applied to the exposed and slowly pulsating ventricle in situ, the usual effect is inhibition of the beats accompanied by a slight tonus contraction during the stimulation. The ventricle of Ischochiton is more favorable for this study, as it continues to beat with a regular rhythm for a considerable time after being suspended. With a relatively weak strength of the interrupted current the rate and the amplitude of the beats are reduced during the stimulation without any change in the tonus, and at the end of the stimulation the original rhythm returns (Fig. 5). When a stronger stimulus is employed, the inhibition of the beats is complete, but an extra contraction, that is, a primary stimulation preceeds the inhibition, as is shown by the fact that when the stimulation begins during the systole of the ventricle, the amplitude of that beat is increased (Fig. 6), and when the current is sent through the ventricle during the diastole, a contraction is produced prior to the appearance of the inhibitory effects (Fig. 7). The relaxation of the ventricle after this initial beat is much slower than after a normal automatic contraction, but the lever reaches the base line in a few seconds and remains at that level during the stimulation. At the end of the stimulation there is usually a slight descent of the lever, indicating a corresponding tonus relaxation for a few seconds or until the rythm reappears (Figs. 6, 7). This shows that despite the complete inhibition of the beats, the stimulation produced at the same time an increased tonus. When the rhythm reappears at the end of the stimulation, the initial beat is usually stronger than the normal, otherwise the rate and amplitude of the contractions are for the most part unaltered.

The inhibition of the rhythm in diastole can be produced by single induced shocks sent through the ventricle at as low a rate as one per sec., but the strength of the shocks must be somewhat greater than in the tetanic series to produce the same results. By careful graduation of the strength of the induced current (single shocks or tetanic series) an intensity can usually be obtained which produces complete inhibition of the rhythm without any change in the tonus. A weak stimulus causes incomplete inhibition, and a

stronger one produces a tonus contraction in addition to the more or less complete inhibition of the beats.

The Prosobranchs.

The inhibitory effects of the interrupted current of the ventricles of Haliotis and Lucapina are almost identical (Fig. 8). With a certain strength of the interrupted current the inhibition of the rhythm is complete and for the most part accompanied by tonus relaxation. In some preparations, particularly from the Haliotis, inhibition of the beats were not obtained without an intensity of the stimulus which produced at the same time a tonus contraction, and in some cases the beats were not even then completely inhibited. The rhythm reappears within a few seconds after the stimulation has ceased, the first few beats being usually weaker, rarely stronger, than the beats prior to the stimulation.

The Tectibranchs.

The inhibitory effects of the weak interrupted current on the empty ventricles of Aplysia, Bulla and Pleurobranchæa are also very similar. The inhibitory effects may reach their maximum gradually and persist for some time after the stimulation has ceased. This is particularly true of the ventricle of Aplysia (Fig. 12). The weaker the stimulus the more gradual the appearance of the inhibition, and the stronger and the longer application (within limits) of the stimulus, the longer the persistence of the inhibition after the stimulation has ceased. The arrest of the rhythm is in most cases accompanied by tonus relaxation (Figs. 10, 11, 12), and this decreased tonus may persist for some time after the reappearance of the rhythm, but usually the original tonus condition is restored with the first beat. The first few beats of the returning rhythm are sometimes much stronger and slower and the diastolic pause much longer than in the rhythm prior to the stimulation. This is more often the case when the current is of relatively great strength or if the ventricle is fatigued. When the tonus of the ventricle is not greater than normal, it is possible by careful graduation of the intensity of the interrupted current to obtain complete inhibition of the rhythm without any change in the tonus either during or at the end of the stimulation. That the decrease in tonus on stimulation is more marked the greater the tonus of the heart is well illustrated by tracings like the one produced in Fig. 10, from the ventricle of Bulla, in which the tonus had been increased abnormally by a previous stimulation with a strong tetanizing current.

To cause inhibition of the ventricular rhythm it is not necessary that the induced shocks follow each other at the rate of 75 or 100 per second. Single induced shocks of relatively strong intensity will cause inhibition of the beats in diastole when sent through the heart at the rate of two or one per second, or even at the slow rate of one every other second (Fig. 9).

Complete inhibition is rarely obtained for any length of time in the filled ventricle of Aplysia, when the ventricle is fresh and in good condition. The inhibition appears at the beginning of stimulation in a greatly prolonged diastolic pause and a tonus relaxation which is greater than normal, but the normal rhythm reappears in a few seconds. When the filled ventricle is fatigued or otherwise in poor condition, the inhibition of the rhythm produced by an interrupted current does not differ essentially from that in the empty heart, as will be seen by comparing Figs. 13 and 14 with Figs. 11 and 12. But even the fatigued ventricle is less easily inhibited by the interrupted current when filled than when empty. I have shown in a previous paper (1906) the filling of a ventricle is more efficient stimulus to rhythm than is mechanical tension exerted in one direction, and a ventricle under the influence of a more potent stimulus to rhythmic activity must necessarily be less readily affected by stimuli that tend to inhibit the rhythm. The point to note is that an intensity of the interrupted current can be found which arrests the beats in diastole both in the empty and the filled ventricle. It is therefore evident that Stroub's contention referred to on p. 288 is not tenable.

The Nudibranchs.

The inhibitory effects of the interrupted current can also be made out in the hearts of the nudibranchs, and most readily of all in the empty but pulsating ventricle of Triopha. The ventricle of this mollusc is too delicate for graphic record. The range of intensity of the current that produces inhibition in diastole is relatively smaller than for the hearts of the lower gasteropods, and complete inhibition is obtained, on the whole, for a shorter time only. The ventricle of Montereina allows graphic registration, and therefore more accurate study of the effects of stimulation; but it appears that the interrupted current produces inhibition and diastole more readily when the ventricle is empty and collapsed than when it is suspended and subjected to the tension of the lever. In by far the majority of the preparations the strength of the current which affects the suspended

ventricle at all produces at first augmentation of the rhythm in the way of increased strength and rate of the beats (Fig. 15). This brief acceleration of the rhythm is followed by complete arrest of the rhythm in diastole accompanied by a decrease of the tonus greater than that in the normal diastolic pause, but the ventricle rarely remains in this condition for any length of time whether the stimulation is continued or not. Now it may be urged that the arrest of the rhythm is not really an inhibitory effect, but simply a prolonged diastolic rest, a form of "compensatory pause" after the initial acceleration, excitability of the ventricle decreasing so rapidly that after seconds stimulation the strength of the current which first produces acceleration fails to be effective. Even should this interpretation be true in some cases, the fact remains that even in the heart of this mollusc the interrupted current may produce the inhibition in diastole without previous acceleration. If we examine the tracing in Fig. 15 closely it will be seen that although the rhythm reappears during the stimulation the rate of the beats is only one-half that of the original rhythm and the tonus of the ventricle is decreased but when the stimulation ceases the tonus and the rhythm return to almost their normal condition. This is, therefore, undoubtedly a case of true inhibition and not simply an after effect of the initial acceleration. In the filled ventricle of Aplysia the interrupted current sometimes produced inhibition of the rhythm not only at the beginning but also at the end of the stimulation, just like the direct current of low intensity. A similar inhibition of the rhythm at the end of the stimulation was also observed in the ventricle of Montereina even in cases where the rhythm and tonus appeared to be entirely unaffected by the current towards the end of the stimulation.

The Pulmonates.

The response of the ventricle of the slug and the snail to the weak interrupted current is very similar. The inhibitory effects produced by the interrupted current were correctly described by Foster and Foster and Dew-Smith for the snail heart, despite the fact that they relied solely on direct observation. Tracings from the snail ventricle like those produced in Figs. 20 and 21 effectually dispose of Schoenlein's criticism of the previous researches on the snail heart, as they show that the inhibition of the beats is not preceded by augmentor effects or accompanied by any marked tonus contraction. The arrest of the beats in diastole is most complete at the beginning of the stimulation, but this complete inhibition is not

long maintained (Figs. 17, 18). With a relatively weak interrupted current it is possible to obtain a decrease in the strength of the beat without any or at least with very slight change in the rate of the beats and in the tonus of the ventricle (Figs. 17, 21); but the decrease in the amplitude of the beats is usually accompanied by an equally marked decrease in the pulse rate. The dependence of the tonus reaction on the condition of the heart rather than on the strength of the stimulus is illustrated in Fig. 19, from the ventricle of Limax. The left hand side of the tracing marks the beginning of the experiment with that particular preparation, and the tonus of the ventricle is as nearly normal as is possible under the experimental conditions. The stimulation inhibits the rhythm, but the tonus relaxation is so slight that it may be wholly accounted for without any inhibitory effects on the tonus produced by the stimulation. At the end of the stimulation the rhythm appears with greatly augmented strength of the beats and with increased tonus, and when the interrupted current of the same strength is sent through the ventricle in this condition, the inhibition of the rhythm is accompanied by a very marked tonus relaxation.

The rate and the amplitude of the beats in the rhythm that appears at the end of the stimulation are usually greater than prior to the stimulation, but in some cases the original rhythm reappears. In no instance do the tracings indicate any injurious after affect of the stimulation in the way of diminished rate and amplitude of the beats. The tracing in Fig. 19 is instructive regarding the after effects of the stimulation. In this and similar records the after effects of the stimulation seem to depend on the condition of the rhythm prior to the stimulation rather than on the stimulation itself, because the same stimulus does not produce any after effects at all at the right hand side of the record, while some seconds earlier it had caused a great augmentation of the rhythm.

When the interrupted current is relatively strong, that is, stronger than required to produce complete arrest of the rhythm in diastole, the complete or partial inhibition of the beats is accompanied by a more or less marked "tonus" contraction. This is particularly true of preparations from Ariolimax (Fig. 18), but it was also recorded in the ventricles of Helix and Limax.

To produce the inhibition of the rhythm it is not necessary that the induced shocks follow each other as rapidly as in the tetanic series. Single shocks sent through the heart at the rate of two or three per second produce similar effects, just as we found to be

the case in the ventricles of the lamellibranchs and the marine gasteropods.

The response of the auricles to the interrupted current is the same as that of the ventricles (Fig. 22), so far as tested, but the auricles are less well adapted to the graphic registration and for that reason were not worked on to the same extent as the ventricles.

The Cephalopods.

My experiments on the influence of the weak interrupted current on the isolated and suspended and systemic ventricle of Octopus confirm the results obtained by RANSOM on the systemic ventricle of this mollusc. RANSOM worked on the filled ventricle, but the tracings obtained by him do not differ from those obtained by me on the empty ventricle. RANSOM, however, failed to obtain inhibition of the rhythm in the gill ventricles on direct stimulation with the interrupted current, while my results show that there is no essential difference between the response of the systemic and the gill ventricles. When of a relatively weak strength, the interrupted current reduces the rate and the amplitude of the beats; when the current is of a slightly greater intensity, the inhibition of the rhythm is complete, and the complete inhibition of the rhythm is accompanied by a tonus relaxation in case the tonus of the ventricle is greater than normal prior to the stimulation. This is true both for the systemic ventricle and the gill ventricles, the only difference being that the inhibition is more readily obtained in the gill ventricles. A typical tracing from the gill ventricles showing the inhibition of the rhythm on direct stimulation with the weak interrupted current is reproduced in Fig. 24.

The reactions of the systemic and the gill ventricles of Loligo are similar to those of the Octopus ventricles. The range of the intensity of the interrupted current within which the inhibitory effects are obtained, is much smaller for the systemic ventricle of the squid than for the heart of any of the other molluscs worked on. Complete inhibition of the beats in diastole is rarely obtained for more than a few seconds in the systemic ventricle, but in the gill ventricles the complete inhibition may be maintained for more than a minute. The strength of the interrupted current which produces inhibition of the rhythm in the gill ventricles, causes at the same time a tonus relaxation greater than that during the normal diastolic pause; but in the systemic ventricle no such tonus reaction was ever observed. The rate and amplitude of the beats which appear at the end of the

stimulation are usually greater than prior to the stimulation, especially in the gill ventricles. In the tracing reproduced in Fig. 25 the inhibitory influence appears in the abscence of the grouping of the beats during the stimulation. Similar records were obtained from the ventricle on stimulation of the visceral nerve, and from the heart of the crab and the lobster on direct stimulation.

These experiments on the heart of several representatives from each of the main groups (with the exception of the pteropods) of the molluscan phylum make it very probable that this response to the weak interrupted current is characteristic of the molluscan heart without any exceptions.

The Decapod Crustaceans.

The several investigators who have studied the influence of electrical stimuli on the crustacean heart make no mention of any inhibitory effects of the interrupted current; but only a few heart preparations from the crab or the crayfish suffice to show that the crustacean heart does not differ from the molluscan heart in its response to the weak interrupted current. This stimulus produces inhibition of the rhythm accompanied by tonus relaxation in the former as well as in the latter. To obtain these inhibitory effects in the crab heart, the intensity of the current must be very nicely graduated, as the range of intensity which produces these effects is exceedingly small. The crustacean heart is highly excitable to the induced current. When the particular strength of the interrupted current is found which produces inhibition of the rhythm in a preparation, moving the secondary coil $1/4$ or $1/2$ cm nearer the primary usually suffices to cause acceleration of the rhythm. The inhibition is most readily obtained in fresh and vigorous hearts from specimens in good condition. Preparations from specimens in poor condition frequently failed to give the reaction, the stimulus producing only accelerator effects.

A typical tracing from the crab heart is reproduced in Fig. 26. The longest time that complete inhibition was maintained by the stimulation was five minutes, a much longer time than observed in the heart of any of the molluscs. On repetition of the stimulation, diminutive beats appeared sooner, and the time during which complete inhibition is maintained by the stimulation thus grows shorter for each successive period of stimulation. This may be illustrated by the records from one typical experiment, giving the number of

seconds during which complete inhibition was maintained for each successive period of stimulation: 280, 120, 54, 47, 29, 18, 8, 8, 6. The gradually decreasing efficiency of the interrupted current to maintain the inhibition is probably not due to decrease in the excitability of the heart, because in each case the strength of the stimulus employed was just slightly less than would have produced acceleration of the rhythm.

In the heart of the crab the recording lever has to be very light to show any tonus relaxation accompanying the inhibition. The hearts of large specimens of Cancer or Pachygrapsus are strong muscular organs capable of lifting a heavy lever; but when such a lever is used, its recording point does not descend below the level of the normal base line during the period of inhibition. But with a lighter lever a slight tonus relaxation usually accompanies the inhibition (Fig. 26). At the end of the stimulation the original rhythm or an augmented rhythm appears. In no instance were any after effects injurious to the rhythm apparent.

Complete inhibition of the rhythm on direct stimulation with the interrupted current was rarely obtained in the heart of Palinurus, but the tonus relaxation accompanying the inhibition is on the whole greater than in the crab heart (Fig. 27). When irregularities in the way of grouping of the beats appear in the rhythm, the weak interrupted current causes these irregularities to disappear during the stimulation, the persisting beats being weaker and slower than the original rhythm. An apparent exception to this was sometimes observed when a relatively stronger stimulus was employed. A heart beating with a rapid but slightly irregular rhythm may on stimulation with the interrupted current show tonus relaxation and the rhythm may become regular, the beats at the same time being nearly twice the normal amplitude and the rate about one-half that of the original rhythm.

The records obtained by sending the weak interrupted current through the heart from end to end or from side to side can almost be duplicated by placing the electrodes on the posterior end of the heart near the postero-lateral ostia and the entrance of the inhibitory nerves. DOGIEL (1894) has described a similar inhibition of the rhythm in the heart on stimulating the posterior supporting ligaments with the interrupted current. This fact has some bearing on the question whether or not the inhibition on direct stimulation is through stimulation of inhibitory nerves. According to DESZÖ (1878) the nerve cells are most abundant in the posterior and dorsal side of

the heart. Complete inhibition of the rhythm was never obtained from the interrupted current with the electrodes in this position, but the amplitude of the beats was always diminished with or without a slowing of the pulse rate. The decrease in the strength of the beats is usually progressive during the stimulation. The influence of the stimulus when applied to the heart in this manner is, of course, only local as regards the direct effect on the tissues, for when the intensity of the current is increased to the point where it effects the parts of the heart further distant, partial or complete tetanus is produced in the parts immediately surrounding the electrodes. But even when the induced current is sent directly through the heart from end to end or from side to side the density of the current must necessarily vary considerably in the different parts of the six-cornered organ.

The Tunicates.

Ransom (1884) obtained only accelerator effects in the tunicate heart on direct stimulation with the weak interrupted current. I have succeeded in obtaining what appears to be a true inhibitory effect on the rhythm on direct stimulation, but the most usual effect of the interrupted current is acceleration of the rhythm, and when very strong, tetanus and tonus contractions. This question is less easily determined in the heart of the tunicates than in the molluscan or the crustacean heart, not only because the tunicate heart must be observed by aid of the microscope or lens, but also because of the reversal of the direction of the contraction wave from one end of the heart to the other. The reversal of the direction is nearly always accompanied by a long diastolic pause, and as the direct stimulation with the interrupted current often interferes with the direction of the pulse wave, one cannot be sure that the brief inhibition of the rhythm which is often observed on such stimulation is not the ordinary pause associated with change of direction of the pulse wave. This is particularly true of the heart of Clavellina, which cannot be isolated for the experiments. When a minimal strength of the interrupted current was employed in Clavellina I nearly always obtained inhibition of the rhythm in diastole without any contractions appearing in the surrounding organs, so that changes in pressure probably did not come into play; but these diastolic pauses, which rarely lasted for more than 5 or 10 sec., were usually accompanied by changes in direction of the contraction of the pulse wave.

When the poles are placed at opposite ends of the isolated heart

of Ciona, the strength of the interrupted current that first effects the rhythm usually produces augmentation of the pulse rate. Sometimes the rhythm becomes irregular, three or four beats following each other in rapid succession, and then a diastolic pause of varying lengths. These irregularities may or may not be accompanied by changes in the direction of the pulse wave. When the strength of the current is increased, the augmentation of the pulse rate becomes correspondingly greater up to a certain limit until with a certain strength of the current a slight tonus contraction is produced. No beats appear in the heart when thus contracted, although the degree of shortening of the muscle is less than in the normal systole. With a strength of the current just below that which produced the tonus contraction inhibition of the rhythm was obtained in what seemed to be a true diastole. If the arrest of the beats was accompanied by a tonus contraction, it was too slight to be detected by direct observation. At the end of the stimulation the original rhythm reappears, or if the stimulation is continued for more than a minute, the beats may appear before the end of the stimulation. This reaction is more readily illustrated by placing the poles on either side of the heart instead of at opposite ends. With a certain strength of the current and electrodes arranged in this way the portion of the heart between and nearest to the poles is thrown into a condition of increased tonus, a little further from the poles on either side the walls of the heart are quiescent and in what appears to be true diastole, while either end of the heart continues to beat. This inhibition is more readily obtained in the hearts or portions of the heart in which the excitability and the pulse rate are much reduced. In such preparations a strength of the interrupted current was at times found which produced a decrease in the rate of the beats during its application or complete arrest of the rhythm in diastole without previous acceleration.

But I do not consider these results demonstrative proofs that the interrupted current of a certain strength produces inhibition of the rhythm in the tunicate heart. It is possible that the diastolic pause is really a tonus contraction too slight to be observed; and in the preparations in which the inhibition is produced by a strength of the current greater than that which causes augmentation of the pulse rate, the apparent diastolic pause may in reality be a tetanus peculiar to the heart, that is, a series of rapid beats too diminutive to appreciably diminish the size of the heart. The records showing a slowing of the rhythm come nearer to demonstrating a true in-

hibitory action of the interrupted current than when complete cessation of the beats is produced. When the beats continue with reduced rate we cannot have to do with a condition of tetanus, and if the current produces a slight tonus contraction it is nevertheless certain that beats of normal or nearly normal amplitude appear at the same time.

A question of important bearing on the neurogenic or myogenic nature of the inhibition produced by direct stimulation of the heart with the interrupted current is the relative intensity of the current which causes inhibition and acceleration in the same heart. Foster (1872) states that the minimal strength of the current produces inhibition in the heart of the snail, while a stronger current causes acceleration and tetanus. Ransom (1884) found the same condition to obtain in the systemic ventricle of Octopus while Straub (1901) claims for the heart of Aplysia that the interrupted current of any and all strengths which affect the heart at all produces only acceleration in the empty ventricle and only inhibition in the filled ventricle.

The relation found by Ransom to obtain for the systemic ventricle of Octopus is also true for the gill ventricles of this mollusc as well as for the systemic and gill ventricles of the squid. The strength of the current that first affects these organs produces inhibition of the rhythm. The same relation obtains for the ventricle of Helix, Triopha and Mya, but not in the hearts of the other lamellibranchs and gasteropods. In the heats of these molluscs the minimal strength of the current produces augmentation of the rhythm, a slightly greater intensity causes inhibition, and a still further increase in the strength of the current produces acceleration or tetanus. Tracings showing this relation between the strength of the current and the nature of the effects produced on the heart are reproduced in Figs. 28 to 32. Fig. 28 is from a quiescent ventricle of Cardium. The interrupted current of 30 units strength starts a series of beats, while the stimulus of more than three times that intensity causes only an initial beat of less amplitude with indications of diminutive beats at x. In the ventricle of Ischnochiton the difference is sometimes as great as indicated in Fig. 29. Only the first part of the curve produced by the stronger stimulus is reproduced. The relations are the same in the ventricle of Lucapina, the empty ventricle of Aplysia (Fig. 30), the ventricle of Bulla (Fig. 44), and the ventricle of Ariolimax (Fig. 31). The ventricles of Ariolimax differs in this respect from the ventricles of Limax and

Helix. In the myogram in Fig. 31 the interrupted current of 15 units strength causes augmentation both of the rate and the strength of the beats; with an intensity of 20 units an initial beat of greater than the normal amplitude is produced followed by inhibition of the rhythm and a slight tonus contraction. This tonus contraction is not a necessary accompaniment of the inhibition of the beats, as has already been pointed out. The tracing in Fig. 32 is from the ventricle of Helix. The weakest strength of the interrupted current (10) that affects the ventricle produces a slight inhibition, and increasing the intensity (14) only augments these effects, until with a relatively strong current acceleration and tetanus are produced. The relation is the same in the case of the ventricle of Limax.

The intensity of the interrupted current that first affects the crustacean and the insect heart produces inhibition of the rhythm in diastole. By careful graduations of the strength of the current the singular reactions represented in Figs. 35 and 36 are sometimes obtained. In Fig. 35 complete inhibition of the rhythm is produced by the current of 15 units strength. The diastolic curve is continuous, no diminutive beats can be made out. But with an interrupted current of 20 units intensity the lever does not descend to the normal base line, and in the first part of the curve of this incomplete diastole a series of diminutive and very rapid beats can be made out. These beats disappear as the curve reaches the level of the normal base line. In Fig. 32 the diminutive beats persist during the stimulation, and they are superimposed on the beats of normal amplitude which appear towards the end of the stimulation. These diminutive beats are probably not partial conttracions of the whole heart, but incomplete tetanus of the heart nearest the poles where the density of the current is greatest. It seems very probable that such contractions may be maintained without spreading over the whole heart, especially in fatigued hearts in which the conductivity of the heart tissues is much reduced, when the excitability and conductivity of the greater part of the heart are at the same time further lowered by the inhibitory influence of the current.

II. The Inhibitory Effects of the Interrupted Current on the Tonus.

With a certain medium strength of the interrupted current and in certain conditions of the heart the inhibition of the rhythm is accompanied by a tonus relaxation greater than that during the

normal diastolic pause. This tonus relaxation is not necessarily a direct effect of the stimulation, for it is conceivable that the same results might be obtained if the stimulation inhibited the beats without affecting the tonus in any way, as the longer diastole would allow greater relaxation of the muscle. In order to determine whether the tonus reaction is a direct or indirect effect of the stimulation, experiments were performed on the resting hearts in normal or greater than normal tonus; for if a tonus relaxation is produced by the interrupted current in the quiescent heart, the relaxation cannot be the result of the inhibition of the beats.

In the hearts of the lamellibranchs and the gasteropod molluscs a condition of tonus greater than the normal may be induced by mechanical stimulation or injury to the hearts. In the hearts of all the molluscs a tonus greater than the normal can be induced by direct stimulation with a strong interrupted current. By this means the strong tonus was induced in the preparations in which the record in Fig. 42 (Bulla) was obtained. The Aplysia ventricle from which the tracing in Fig. 43 was secured was in extreme tonus or tetanus from greatly increased pressure of the liquid in the cavity of the ventricle. The preparations in Fig. 38 (Mya), and 45 (Octopus) were in slightly greater than normal tonus from injury in the dissection. The preparations in Fig. 39 (Mya), 40 (Mytilus), 41 (Lucapina) were quiescent ventricles in apparently normal tonus conditions.

An examination of these tracings leaves no doubt but that the tonus relaxation is a direct effect of the stimulation, be it the stimulation of inhibitory nerves or of the motor nervous tissue or the muscle directly. The tonus relaxation soon reaches its maximum at the beginning of the stimulation, and the hearts may remain in that condition till the end of the stimulation when a more or less complete return to the former tonus condition takes place. The hearts in which a strong tonus has been induced by stimulation with a strong interrupted current, do not return to the original tonus condition at the end of the stimulation. In the ventricle of Mya the end of the stimulation is sometimes marked with a further tonus relaxation (Fig. 37).

To obtain this tonus relaxation in the resting heart a relatively greater strength of the interrupted current is required than suffices to produce inhibition of the rhythm in the pulsating preparations. This difference is in all probability accounted for by the greater excitability of the pulsating heart. A certain medium strength of the current, varying from one preparation to another, is required to

produce the relaxation; a stronger current causes either a series of beats or a tonus contraction, except in the filled ventricle of Aplysia in the condition of extreme tonus; in this preparation even the very greatest intensity of the current usually produces but relaxation of the tonus. The relation of the intensity of the current to the tonus reaction is beautifully illustrated in the quiescent ventricle of Mya. With a current of minimal strength the relaxation appears at the beginning of the stimulation (Fig. 37), and the cessation of the stimulation may or may not be followed by a further relaxation. With a slightly stronger current the ventricle appears to be unaffected during the stimulation, but at the end of the stimulation a distinct tonus relaxation takes place (Fig. 38). It requires a very delicate adjustment of the intensity of the interrupted current to obtain these results. In the ventricle of Mya it is not necessary that the induced shocks be applied at the rate of an ordinary tetanic series, as is shown in Fig. 39, where the same reactions are produced by the induced shocks when sent through the ventricle at the rate of 2 or 1 per second.

III. The Nature of the Inhibitory Action of the Induced Current on the Heart.

Are the inhibition of the rhythm and the relaxation of the tonus produced by direct stimulation of the heart with the induced current, caused by the stimulation of inhibitory nervous mechanisms in the hearts, or by direct action of the current on the rhythmical tissue? The following facts appear to favor a nervous origin of the inhibition:

1) The inhibition is more readily obtained in the ventricles of Helix and Limax than in the ventricle of Ariolimax; and I (1905) have shown that the inhibitory nerves predominate in the ventricle of the two former pulmonates, the accelerator nerves in the ventricle of the latter. In a like manner the inhibition is more readily obtained in the ventricle of Mya, Tapes and Venus than in the ventricle of Mytilus. The ventricle of Mya is provided with inhibitory nerves, while nothing definite can be affirmed as to the innervation of the Mytilus ventricle.

2) In the crustacean heart the inhibition is most readily obtained in the fresh and vigorous preparations, the hearts that are fatigued and in poor condition usually failing to show the reaction. This failure is readily explained on the assumption that the inhibition is

caused by stimulation of the inhibitory nerves and by these alone, as the nerves in these animals die rapidly after being exposed.

But the following facts point even more strongly to the inhibition as being the result of direct interference of the induced current with the processes in the heart on which the rhythm depends:

1) The inhibition is obtained in hearts which are provided with accelerator nerves, but to which inhibitory nerves have as yet not been found (the chitons, the prosobranchs, the tectibranchs).

2) In some of the molluscan hearts the inhibition is obtained with the interrupted current of relatively great intensity, or greater suffices to produce augmentation of the rhythm.

3) The inhibition of the rhythm in diastole can be obtained by a series of induced shocks of an intensity which affects the muscle or motor nerves directly as shown by diminutive contractions from each induced shock.

A condition which at first seems to lend support to both theories is the fact that in the animals in which the inhibitory nerves are the predominant or the only cardiac nerves, the weakest strength of the current that affects the hearts produces inhibition of the rhythm (the crustaceans, the cephalopods; the pulmonates, Helix and Limax); while in the animals in which the accelerator nerves are the predominant or the only cardiac nerves, the minimal stimulus produces acceleration of the rhythm, a slightly greater strength being required to cause inhibition.

The theory that the inhibition produced by direct stimulation of the heart with the weak interrupted current is due to the excitation of inhibitory nerves and nerve ending assumes that the excitability of the cardiac nerves to the induced current is greater than that of the cardiac muscle or the motor nervous tissues. If the inhibitory nerves are more readily excited by the induced current than the motor nerves or the cardiac muscle, the simplest explanation of the inhibition produced by the weak interrupted current is that ascribing it to the influence of the inhibitory nerves. And on the same assumption the augmentation of the rhythm by the minimal stimulus in the hearts of the chitons, the prosobranchs and the tectobranchs is due to stimulation of the accelerator nerves. In these hearts, however, a further increase in the strength of the stimulus causes inhibition of the rhythm.

The very great strength of the interrupted current required to produce inhibition of the rhythm in the filled ventricle of Aplysia is illustrated in Figs. 13 and 14. The inductorium was Zimmermann's

vertical form with 10328 windings in the secondary coil. Four EDISON-LALANDE cells (type "S") were placed in the primary circuit. When the position of the secondary coil indicated a strength of the interrupted current of 100 units, the current caused severe pain to the tongue; and yet with the secondary moved up clear over the primary, that is, increasing the intensity of the current from 100 to 1000 units, the current still produces inhibition when sent directly through the ventricle. Tracings were obtained from the systemic ventricle of Octopus, in which inhibition of the rhythm is produced by an intensity of the interrupted current which at the same time causes a distinct tonus contraction, that is, a strength of the current which obviously affects the motor nervous tissues or the muscle directly.

The intensity of the induced shocks which produced the inhibition in Fig. 9 was too great to be applied to the tongue, and if the shocks had been applied at a greater rate, they would have produced an incomplete tetanus. The record of Fig. 46 is from the ventricle of Ischnochiton. The induced shocks are of sufficient strength to produce diminutive beats, nevertheless their effect on the ventricular rhythm is inhibitory. No less instructive are the tracings from the ventricle of Ariolimax reproduced in Figs. 47 and 48. In these experiments the make shocks were used with the kathode on the auricular end of the ventricle, and the strength of the shocks caused severe pain on the tongue. If the shocks had been applied in the tetanic series they would have produced a great acceleration of the rhythm; yet when sent through the ventricles at the rate indicated in the records, they inhibit the rhythm in diastole, despite the fact that each shock produces a diminutive beat. In the ventricles of Helix and Limax I did not succeed in obtaining inhibition of the rhythm in diastole by induced shocks of an intensity which produced diminutive beats, without at the same time causing tonus contraction. The inhibitory influence of the induced shocks of an intensity which clearly effects the muscle directly is shown in a different way in Fig. 49. These tracings are from a quiescent and fatigued ventricle of Pleurobranchæa, and were taken in the order of the lettering. The break shocks are used as stimulus. In tracing a the ventricle is stimulated every sixth or seventh second, and it responds with a beat to every second or every third stimulus, but the shocks that fail to produce full beats of the ventricle cause diminutive (probably local) contractions. When the rate of the stimulation is increased to one every third second (b) the effect on the ventricle is a decrease

instead of an increase in the rate of the beats, each shock producing as before diminutive contractions but full contractions following only every ninth or tenth shock. This decrease in the rate of the beats is still more marked in tracing c where the shocks are sent through the ventricle at the rate of one every other second and full beats produced by every twentieth shock only. The decrease in the rate of the beats with the increasing rate of stimulation is not due to fatigue of the ventricle, for when the rate of stimulation is again reduced to one every third or fourth second (d), full beats are produced by every eight or tenth shock just as in tracing b. The decrease in the rate of the beats appears not only in reference to number of shocks intervening between each beat, but also with reference to the number of beats in a given time. It is difficult to interpret these reactions in any other way than that the shocks have a direct inhibitory or depressor effect on the rhythmical processes.

The type of rhythm produced by these series of strong induced shocks is not peculiar to the ventricle of Pleurobranchæa. A similar "compound" rhythm can be produced in a ventricle of Bulla, Natica and Loligo. In the resting ventricle of Aplysia it is sometimes obtained with the interrupted current of a medium strength. And not only may such a compound rhythm induced in the resting heart, but appears also in hearts that are pulsating when stimulated with induced shocks of moderate strength. In the heart of the crab a form of inhibition of the strength of the beats may be obtained by slightly increasing the strength of the interrupted current above that which produces a rapid series of maximal or supermaximal beats in the quiescent heart. For example the interrupted current of 10 units intensity produces beats of increasing amplitude, but when the strength of the current is increased to 30 units, the initial contraction is scarcely one-half the strength of the initial beat produced by the weaker stimulus and the succeeding contractions do not reach the height of the initial beat. The stronger stimulus produces a greater rate of the beats, however. Jolyet and Sellier (1899) have described a similar inhibition in the claw muscle of the crayfish (Astacus) on increasing the rate of succession of the shocks in the tetanic series, the strength of the shocks remaining the same. This form of inhibition is probably different from the inhibition of the automatic rhythm of the crustacean heart illustrated in Figs. 26 and 27.

Is this inhibitory action on the ganglion cells or on the muscle

and the motor nerves directly? The heart of Limulus gives the answer. I have shown elsewhere (1905) that the Limulus heart can be inhibited in diastole by direct stimulation of the automatic ganglion with the interrupted current. This inhibition is most readily obtained with the electrode applied to the nerve cord in the fourth, fifth, or sixth segments. If the interrupted current is sent through the heart from side to side, inhibition is usually not obtained unless with the strength of the current that causes a slight persistent contraction at the poles. By sending the current through the whole heart from side to side in the region of the fifth or sixth segments, where the bulk of the ganglion cells are located, the whole heart is sometimes inhibited in diastole without any marked contraction in the neighborhood of the electrodes, but this is never the case when the current is sent through the heart from side to side in the first two or the last two segments. The rhythm of the whole heart is never inhibited by the interrupted currents sent through the hearts in these segments even when the strength of the current is sufficient to cause strong local contractions. A glance at the form of the Limulus heart is sufficient to show that it is not possible to produce a uniform distribution of the electrical current through the heart except by electrodes that touch the whole length of the heart.

After exstirpation of the nerve cord in the first three segments partial contraction of the muscle in these segments synchronous with the rest of the heart are still maintained through the impulses reaching the segments from the nerve cord of the posterior segment. The lateral nerves are intact, but these three anterior segments are free from nerve cells. The interrupted current that affects these segments at all causes contraction and contraction only, whether the current be sent through the segments from side to side or from end to end. In no instance did I obtain any inhibitory effects. From the fact that such inhibition is produced on the stimulation of the nerve cord, that is, the ganglion cells, it is evident that the inhibition of the heart on direct stimulation is an action on the ganglion cells and not an action on the muscle. It may be argued that the inhibition on stimulation of the nerve cord is caused by stimulation of the inhibitory nerve and not by the current acting on the motor ganglion cells directly. Even if this is the case, the fact that no inhibition is produced by the interrupted current applied to the first segments after the nerve cord has been removed suffices to show that the action is at least not on the muscle or the motor nerves or nerve endings in the muscle.

The evidence thus far goes to show that the inhibitory action of the induced current on these hearts is an action on the heart ganglion, not on the heart muscle, for we have no good reason for believing that the nature of this inhibition is different in Limulus from that in the heart of other animals. Can we carry the analysis still further so as to decide whether this inhibition is a direct action of the current on the automatic ganglion cells or an indirect effect due to stimulation of inhibitory nerves going to the ganglion cells? In order to decide this question we must turn our attention to the reaction of the heart to direct stimulation after being subjected to the action of curare, atropin, nicotin. Can the heart be inhibited by direct stimulation with the interrupted current after the inhibitory nervous mechanism has been paralyzed by the action of these alkaloids? According to Ransom (1884) it cannot. My results do not bear out his conclusions. In the first place, inhibition in diastole is produced by induced shocks, single or tetanic series, in the heart of gasteropods not provided with inhibitory nerves, both before and after the heart has been bathed in solutions of these alkaloids. The inhibition is obtained just as readily after as before the bathing of the heart with the drugs, provided the alkaloids have not abolished the rhythm.

It usually takes a stronger stimulus to produce inhibition after the action of curare or atropin, particularly in the heart of Loligo, Helix and Limax. Fig. 50 is a tracing from the ventricle of Tapes on direct stimulation with the interrupted current after a 60 minutes bath in one per cent curare in plasma. The inhibition in diastole is unmistakable. Not only is the heart inhibited on direct stimulation after the action of any one of these drugs but also after the action of all of them in succession, as is shown in Fig. 51. This tracing is from the ventricle of Tapes after it had been bathed in solutions of curare, atropin and nicotin. The following protocol extracts serve to show the reaction of the gill hearts of Loligo:

"June 9, 1904. Loligo.

10, 00 a. m. $^1/_2$ ccm $^1/_5$ % curare injected into vena cava. Spasms, tetanus and paralysis of animal. Rhythm of systemic heart greatly accelerated. Incomplete tetanus of gill ventricle, followed by cassation of rhythm.

10, 5 a. m. Gill ventricles beating feebly. Visceral nerves without influence on the rhythm. Interrupted current applied to ventricles: inhibition in diastole. If the stimulation is kept up for one to two minutes the ventricle 'escapes'.

10, 25 a. m. Same results. No action from visceral nerves. Rhythm of gill ventricles stronger.

10, 40 a. m. Same results. Rhythm feeble. Strength of current required to inhibit ventricles is painful to tongue.

10, 45. Rhythm of gill ventricles ceased permanently."

"June 16, 1904. Loligo.

11, 30 a. m. $^1/_5$ cc 1 $^0/_0$ curare injected into vena cava.

11, 45 a. m. Influence of visceral nerves on gill ventricles no longer obtained. Interrupted current applied directly to ventricles inhibited in diastole. When same strength of interrupted current was applied to mantle muscle it produced tetanus.

3, 00 p. m. One of the gill ventricles maintained its rhythm up till this time. Function of inhibitory nerve not restored. The inhibition on direct stimulation obtained as long as the rhythm continued."

Fig. 52 illustrates the same reaction in the heart of Limulus. After bathing the heart and especially the nerve cord in 1 $^0/_0$ atropin the inhibitory nerves, which were active prior to the application of the drug, are shown by repeated tests (a) to be without influence on the rhythm, but the application of the interrupted current directly to the nerve cord in the fourth segment produces inhibition in diastole (b).

The foregoing results prove conclusively that these drugs do not prevent the inhibitory action of the induced electrical current on the heart, as was maintained by Ransom. There is, however, this difference in the reaction of the heart provided with inhibitory nerves before and after the paralysis of these nerves by the drugs, namely, after such paralysis a stronger current is required to produce the inhibition.

Taking all the foregoing facts into consideration, what is the nature of the inhibition of the heart on direct stimulation with the induced current? Is it an action on the heart muscle, on the nerve endings in the muscle, or an action on the ganglion cells? The fact that the inhibition is obtained after the paralysis of the inhibitory nerves by certain alkaloids may not prove that the inhibition is a direct action on the automatic tissue, for, assuming the myogenic theory as true, and further, that the intervertebrate heart is provided with an inhibitory nervous mechanism similar to that generally attributed to the vertebrate heart, the paralysis produced by the drugs

may be at the point of union of the inhibitory nerve fibers with the inhibitory ganglion cells in the heart and not at the ending of the inhibitory fibers in the muscle; in which case the inhibition on direct stimulation after such a paralysis of the inhibitory nerves might still be due to stimulation of the inhibitory neurones of the heart.

I have shown in previous papers (1904, 1905) that the myogenic theory is not true in the case of Limulus, and pointed out some evidence to the effect that it is probably not true for the other invertebrates. On the neurogenic theory we must account for the inhibition in some such way as this:

1) In Limulus the inhibitory nerves end in the ganglion, and there are no inhibitory nerve endings going directly to the heart muscle. This is probably true for all invertebrates.

2) In Limulus it is proved that the action is not on the muscle but on the ganglion, and we may again assume as probable that this holds good for the other invertebrates.

3) Now since the inhibition is obtained in hearts which, according to all evidence, are not provided with inhibitory nerves and in hearts provided with inhibitory nerves after their paralysis by drugs, the action must be on the ganglion cells directly and not on inhibitory nerve endings in the ganglion or about the ganglion cells. In other words, this inhibition of the rhythmical contractions or diminution of a single beat of the heart is due to the inhibition of the automatic ganglion cells by the direct action of the induced current.

A necessary corollary to this view is a relatively low excitability of the heart muscle and the motor nerves to the induced current as compared to that of the ganglion cells. This I have shown to be actually the case in the heart of Limulus. The slight persistent contraction sometimes accompanying the inhibition is probably due to a direct stimulation of the muscle or the motor nerves.

To produce the diminution of the beat by the induced shock sent through the heart at the beginning of systole requires a shock of very great intensity. Similarly to produce the inhibition by the interrupted current in hearts not provided with inhibitory nerves or in hearts after the inhibitory nerves have been paralyzed by the action of drugs, requires relatively great intensity of the current, greater than suffices to produce acceleration. This suggests that the inhibition may be of the nature of over-stimulation or paralysis. It may partake of the nature of nervous "shock". Rather than of the

nature of physiological cardio-inhibition brought about by stimulation of the vagi.

That the activity of the ganglion cells may be to all appearance inhibited by over-stimulation is shown by the action of certain salts (e. g. KCl) on the nerve cord of the Limulus heart. An isotonic ($^5/_8$ m) solution of KCl stops the activity of the ganglion instantaneously or within two or three seconds, and usually without exhibiting any primary stimulating effects. The rhythm may be restored by replacing the KCl by sea water or plasma. Now this action may at first be taken as of a true depressor nature like that of $CaCl_2$, but that this is not the case, that it is in reality an over-stimulation is shown by the fact that in weaker concentrations (one part $^5/_8$ m KCl to 20 parts of sea water or plasma) the potassium chloride acts as a primary stimulant to the ganglion. The action of the induced electrical current on the ganglion cells may be analogous to this action of potassium chloride. How the ganglion cells can be thus stimulated to the point of paralysis without their heightened activity causing cardio-tetanus requires further study.

Literature cited in text.

1872 Foster, M., Ueber einen besonderen Fall von Hemmungswirkung. Pflügers Arch., Bd. 5, p. 191.

1875 Foster and Dew-Smith, On the behavior of the hearts of Molluscs under the influence of electric currents. Proc. Roy. Soc., Vol. 23, p. 318.

1878 Deszö, B., Ueber das Herz des Flußkrebses und des Hummers. Zool. Anz., Bd. 1, p. 126.

1884 Biedermann, W., Ueber das Herz von Helix pomatia. Sitzungsbericht d. math.-naturw. Kl. Akad. Wien, Bd. 89, Abt. 3, p. 19.

1884 Ransom, W. B., On the cardiac rhythm of invertebrata. Journ. of Physiol., Vol. 5, p. 261.

1894 Schoenlein, K., Ueber das Herz von Aplysia limacina. Zeitschr. f. Biol., N. F. Bd. 18, p. 187.

1894 Dogiel, J., Beitrag zur vergleichenden Anatomie und Physiologie des Herzens. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43, p. 223.

1899 Jolyet et Sellier, Contributions à l'étude de la physiologie comparée de la contraction musculaire chez les animaux invertébrés. Trav. d. Lab. Arcachon, p. 49.

1901 Straub, W., Zur Physiologie des Aplysienherzens. Pflügers Arch., Bd. 86, p. 504.

1904 Carlson, A. J., The nervous origin of the heart beat and the nervous nature of coordination and conduction in the heart. Amer. Journ. of Physiol., Vol. 12, p. 67.

1905 Carlson, A. J., A. Further evidence of the nervous origin o heart beat in Limulus. Amer. Journ. of Physiol., Vol. 12, p.
— B. On the nature of cardiac inhibition with special refe to the heart of Limulus. Amer. Journ. of Physiol., Vol. 13, p.
— C. The innervation of the invertebrate heart. Biological Vol. 8, p. 123.
— D. The function of the cardiac nerves in the Molluscs. Journ. of Physiol., Vol. 13, p. 396; Vol. 14, p. 16.
1906 — A. The function of the cardiac nerves in the arthropods. Journ. of Physiol., Vol. 15, p. 127.
— B. The heart rhythm under normal and experimental con Amer. Journ. of Physiol., Vol. 16, p. 47.
— C. The inhibitory effects of the single shock on the heart. Journ. of Physiol., Vol. 16, p. 85.

Explanation of Tracings.

Plate 12, 12a, 12b.

All records to be read from left to right. Time wherever indicated, se

Fig. 1. Ventricle of Mya. Inhibition of rhythm (and tonus?) o stimulation with the interrupted current.

Figs. 2 and 3. Ventricle of Mytilus. Direct stimulation with the in current. Inhibition.

Fig. 4. Ventricle of Cardium, direct stimulation. Interrupted curr hibition of fundamental rhythm accompanied by tonus contraction.

Fig. 5. Ventricle of Ischnochiton. Direct stimulation. Interrupted Inhibition.

Figs. 6 and 7. Ventricle of Ischnochiton. Direct stimulation with terrupted current. The primary stimulation (supermaximal beat, extra lowed by complete inhibition.

Fig. 8. Ventricle of Haliotis. Direct stimulation with the interru rent. Inhibition.

Fig. 9. Ventricle of Bulla. Direct stimulation with strong inducti Inhibition.

Fig. 10. Ventricle of Bulla in strong tonus. Direct stimulation interrupted current. Inhibition and tonus relaxation.

Figs. 11 and 12. Ventricle of Aplysia, empty. Direct stimulation w interrupted current. Inhibition and tonus relaxation.

Figs. 13 and 14. Filled ventricle of Aplysia. Direct stimulation w interrupted current. Figures = distance of primary from the secondary bition. Ventricle in Fig. 14 is greatly fatigued.

Fig. 15. Ventricle of Montereina (one of the Dorididæ). Direct s with strong interrupted current. Primary stimulation and inhibition.

Figs. 16, 17 and 18. Ventricle of Ariolimax. Partial and complete on direct stimulation with the strong interrupted current.

Fig. 19. Ventricle of Limax. Direct stimulation, interrupted cu hibition.

Fig. 20. Ventricle of Helix. Inhibition on direct stimulation wi terrupted current.

Fig. 21. Ventricle of Helix. Inhibition on direct stimulation interrupted current.

Fig. 22. Auricle of Helix. Inhibition on direct stimulation with rupted current.



Fig. 24. Ventricle of Ariolimax. Inhibition of fundamental rhythm accompanied by tonus contraction on direct stimulation with a series of strong induction shocks.

Fig. 24. Gill ventricle of Octopus. Inhibition on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 25. Systemic ventricle of Loligo. Inhibition on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 26. Heart of Crab (Pachygrapsus). Inhibition on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 27. Heart of Palinurus. Incomplete inhibition on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 28. Quiescent ventricle of Cardium. Direct stimulation with the interrupted current. Figures = units of strength of the stimulus.

Fig. 29. Ventricle of Ischnochiton. Direct stimulation with the interrupted current. Showing augmentation of the rhythm by the weaker (100 units) and inhibition by the stronger (250 units) stimulus.

Fig. 30. Empty ventricle of Aplysia. Interrupted current, direct stimulation. Slight augmentation by the current of 50 units intensity; inhibition by the current of 200 units intensity.

Fig. 31. Ventricle of Ariolimax. Direct stimulation with the interrupted current. The weaker current (15 units) augments, the stronger (20) inhibits.

Fig. 32. Ventricle of Helix. Direct stimulation with the interrupted current. Figures = units of strength of the current.

Fig. 33. Ventricle of Limax. Inhibition of the fundamental rhythm on direct stimulation with the interrupted current of 18, 20 and 25 units strength. The stronger current produces tonus contraction.

Fig. 34. Ventricle of Helix. Inhibition of the fundamental contraction accompanied by tonus contraction on direct stimulation with the interrupted current (10, 15, 25 units strength).

Fig. 35. Heart of Crab (Epialtus). Inhibition of the fundamental rhythm accompanied by a rapid series of very diminutive beats on direct stimulation with the interrupted current. These diminutive beats are superimposed on the fundamental rhythm that reappears towards the end of the stimulation.

Fig. 36. Heart of Crab (Epialtus). Direct stimulation with the interrupted current. The stronger current (20 units) producing inhibition of the fundamental rhythm accompanied by a rapid series of very diminutive beats.

Fig. 37. Quiescent ventricle of Mya. Tonus relaxation on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 38. Quiescent ventricle of Mya. Direct stimulation with a relatively strong interrupted current. Stimulation followed by tonus relaxation.

Fig. 39. Quiescent ventricle of Mya. Direct stimulation with a series of relatively strong induction shocks. Tonus relaxation following the stimulation.

Fig. 40. Quiescent ventricle of Mytilus. Tonus relaxation on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 41. Quiescent ventricle of Lucapina. Tonus inhibition followed by the fundamental rhythm on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 42. Ventricle of Bulla, quiescent and in strong tonus. Tonus relaxation on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 43. Filled ventricle of Aplysia, quiescent and in extreme tonus. Tonus relaxation on direct stimulation with the interrupted current (*inter.*) and on sending a direct current (*dir.*) from two Edison-Lalande cells through the ventricle.

Fig. 44. Ventricle of Bulla. Direct stimulation with interrupted current of 100, 250 and 200 units of strength. Showing inhibitory action of the stronger current.

Fig. 45. Gill ventricle of Octopus, quiescent. Tonus relaxation on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 46. Ventricle of Ischnochiton. Inhibition of the fundamental rhythm by a series of induction shocks of a strength producing diminutive contractions.

Figs. 47 and 48. Ventricle of Ariolimax. Inhibition of the fundamental rhythm by direct stimulation with single induction shocks of a strength producing tonus contraction.

Fig. 49. Fatigued and quiescent ventricle of Pleurobranchæa. Direct stimulation with relatively strong induction shocks. Showing a type of inhibition on increasing the rate of stimulation.

Fig. 50. Ventricle of Tapes bathed in 1 % curare in plasma for one hour. Inhibition on direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 51. Ventricle of Tapes. Bathed in solutions of curare, atropin, and nicotin successively. Inhibitory effects of direct stimulation with the interrupted current.

Fig. 52. Heart of Limulus. Record from contraction of the two anterior heart segments. The inhibitory nerves paralyzed by the application of $^1/_2$ % atropin to the nerve-cord. A, stimulation of the cardio-inhibitory nerves. B, direct stimulation of the nerve-cord. Showing inhibitory effects of the strong interrupted current on the heart ganglion even after paralysis of the cardio-inhibitory nerves.

Ueber den Mechanismus der Gewebsatmung.

Versuche am isolierten Froschrückenmark.

Von HANS WINTERSTEIN.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Rostock.)

Mit 4 Figuren.

(Der Redaktion zugegangen am 31. Juli 1906.)

I. Einleitung. Die historische Entwickelung der Sauerstoffspeicherungshypothese.

Die Erscheinungen, Bedingungen und Regulationen der äußeren Atmung sind sehr eingehend studiert. Wenn auch noch manche Streitfrage zu lösen, manche Unsicherheit zu beseitigen ist, so besitzen wir doch ein in den Grundzügen hinlänglich klares Bild dieses physiologischen Vorganges.

Nicht so bei der inneren Atmung. Wir wissen, daß Sauerstoff aufgenommen und Kohlensäure ausgeschieden wird. In welcher Weise aber der Sauerstoff in das Getriebe des Stoffwechsels eingreift, welche chemischen Prozesse unmittelbar zur Bildung der Kohlensäure führen, ist uns noch unbekannt, der ganze Ablauf der Oxydationsprozesse, von welchen wir bloß den Anfang und das Ende kennen, ist noch in Dunkel gehüllt. Und doch ist es vielleicht nicht übertrieben, wenn FOSTER[1]) sagt: „The whole mystery of life lies hidden in the story of that progress."

Alle Untersuchungen über den Mechanismus der Gewebsatmung müssen ihren Ausgang nehmen von den folgenden Erkenntnissen: 1) Die Bildung von Kohlensäure ist eine unzertrennliche Begleiterscheinung des Lebensprozesses. 2) Die Aufnahme von freiem Sauerstoff ist, obgleich weit verbreitet, doch für viele Organismen

1) M. FOSTER, Textbook of Physiology, Sixth edition, London 1899, Part 2, p. 611.

zeitweise oder dauernd entbehrlich und stellt daher keine allgemeine Lebensbedingung dar. 3) Die Bildung der Kohlensäure ist auch im aëroben Leben innerhalb gewisser Grenzen unabhängig von der Aufnahme freien Sauerstoffes.

Es ist nicht zweifelhaft, daß die letztere Erkenntnis den größten Einfluß auf alle Untersucher ausgeübt hat. Sie bildet die Grundlage der verschiedenen Vorstellungen über den Mechanismus der Gewebsatmung. Auf ihr ist auch die Theorie aufgebaut, deren kritischer Prüfung die folgenden Versuche in erster Linie gelten: der Theorie, daß auch der freie Sauerstoff ein „Assimilationsmaterial“ darstellt, daß er zum Aufbau der „lebendigen Substanz“ verwendet wird, ehe er in der Kohlensäure den Körper wieder verläßt.

Die fundamentale Entdeckung der Fortdauer der Kohlensäureausscheidung im sauerstofffreien Raum wird fast immer an die Namen von HERMANN[1]) und PFLÜGER[2]) geknüpft. Es liegt mir fern, die große Bedeutung in Abrede stellen zu wollen, die den Versuchen dieser Forscher und den scharfsinnigen und geistreichen Schlußfolgerungen, die sie aus ihnen gezogen haben, zukommt. Aber es scheint mir eine historische Ungerechtigkeit, ihnen alles Verdienst zusprechen zu wollen, da ihre Beobachtungen und ihre Versuche nicht neu waren. Im Jahre 1850, also 17 Jahre vor HERMANN, hat G. LIEBIG[3]) die Atmung von Froschmuskeln bei verschiedenem Sauerstoffdruck untersucht; 1856 hat MATTEUCCI[4]) diese Versuche wiederholt und weitergeführt. Gewiß haben beide mit unvollkommenen Methoden gearbeitet. Aber für die Feinheit des Gegenstandes ist, wie aus den neueren Untersuchungen hervorgeht, auch HERMANNS Methodik völlig unzureichend gewesen, und die allein wesentliche Erkenntnis, daß der Muskel in einer sauerstofffreien Atmosphäre weiter erregbar zu bleiben und Kohlensäure zu produzieren vermag, hatten auch LIEBIG und MATTEUCCI mit Sicherheit gewonnen. Die Versuche PFLÜGERS an Fröschen wiederum waren, wie PFLÜGER ja selbst erwähnt, vor ihm bereits von vielen anderen mit gleichem Resultate ausgeführt worden, darunter von

1) L. HERMANN, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.

2) E. PFLÜGER, Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. PFLÜGERS Archiv, Bd. 10, 1875, p. 251.

3) G. LIEBIG, Ueber die Respiration der Muskeln. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1850, p. 393.

4) M. CH. MATTEUCCI, Recherches sur les phénomènes physiques et chimiques de la contraction musculaire. Annales de Chimie et de Physique, 3. Série, T. 47, 1856, p. 129.



JOHANNES MÜLLER[1]) mit aller wünschenswerten Exaktheit. PFLÜGER hat die Versuche dadurch, daß er sie in der Kälte ausführte, drastischer gestaltet; ihre Beweiskraft wurde dadurch gewiß nicht erhöht.

Der erste, der die Unabhängigkeit der Kohlensäureausscheidung von der Sauerstoffaufnahme feststellte, war SPALLANZANI[2]). Er fand bei verschiedenen niederen Tieren die Kohlensäureausscheidung in einer sauerstofffreien Atmosphäre nicht vermindert, zuweilen sogar gesteigert und schloß daraus, daß die Kohlensäure nicht das Produkt einer Verbindung des Sauerstoffes der Luft mit dem Kohlenstoff der Gewebe sei, sondern im Organismus bereits vorgebildet existiere, und daß demgemäß der Sauerstoff nicht die Ursache für das Auftreten der Kohlensäure darstelle. Diese Versuche wurden von EDWARDS[3]) wiederholt und vervollständigt.

War also die Tatsache, daß bei aëroben Organismen die Kohlensäureausscheidung die Sauerstoffaufnahme lange Zeit hindurch überdauern kann, bereits seit langem bekannt, so dürfte G. LIEBIG der erste gewesen sein, der diese anaërobe Kohlensäureproduktion mit der vorangegangenen Sauerstoffatmung in Zusammenhang brachte, indem er aus seinen Versuchen den Schluß zog[4]), „daß von dem Augenblicke an, wo ein Atom Sauerstoff durch die Wand des Kapillargefäßes in das Gewebe des Muskels eintritt, bis dahin, wo es in Form von Kohlensäure ausgeschieden wird, eine gewisse Zeit vergeht, während welcher die Bedingungen zur Kohlensäurebildung sich günstiger oder weniger günstig gestalten können“.

Zum ersten Male begegnen wir hier dem für die Theorie des Mechanismus der Gewebsatmung so bedeutungsvollen Gedanken, daß der aufgenommene Sauerstoff in irgend einer Form im Körper zurückgehalten werde, um später zur Bildung von Kohlensäure verwendet zu werden, daß der Körper also einen Vorrat von Sauerstoff aufzuspeichern vermöge. MATTEUCCI folgerte aus seinen Versuchen geradezu, daß es sich hierbei um chemisch gebundenen Sauerstoff handle[5]): „Ce résultat me paraît démontrer que l'oxygène

1) JOH. MÜLLER, Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. 1, 4. Aufl., Coblenz 1841, p. 257.

2) SPALLANZANI, Mémoires sur la respiration, trad. de SENEBIER, Genève 1803. Zit. nach P. BERT, Leçons sur la physiologie comparée de la respiration. Paris 1870, p. 19.

3) W. EDWARDS, De l'influence des agents physiques sur la vie, Paris 1824, Zit. nach P. BERT, a. a. O.

4) a. a. O. p. 416.

5) a. a. O. p. 138.

qui, dans la respiration musculaire, se change immédiatement en acide carbonique, n'est pas l'oxygène de l'air; puisqu'après le vide et l'immersion dans le gaz hydrogène, l'exhalation de l'acide carbonique persiste, surtout dans la contraction, il faut admettre que l'oxygène se trouve dans les muscles à l'état de combinaison chimique." In ähnlicher Weise nahm auch M. TRAUBE[1]) an, daß der Sauerstoff „sich mit der Muskelfaser zu einer losen chemischen Verbindung vereinigt".

Die in den vorangehenden Arbeiten bloß angedeutete Vorstellung einer Sauerstoffspeicherung wurde von PETTENKOFER und VOIT[2]) zum ersten Male eingehend erörtert und auf Grund verschiedener Beobachtungen vertreten. Sie fanden in ihren Respirationsversuchen am Menschen, daß bei normaler Kost oft während der Nacht und während der Ruhe überhaupt erheblich mehr Sauerstoff aufgenommen wird, als in der Kohlensäure zur Ausscheidung kommt. In den darauffolgenden Perioden des Wachens bezw. der Arbeit hingegen war das Verhalten umgekehrt. Daraus zogen die Verfasser den Schluß, daß im Körper eine Sauerstoffspeicherung stattfinde; der während der Ruhe im Vorrat aufgenommene Sauerstoff würde während der darauffolgenden Arbeitsperiode wieder verausgabt, ohne sogleich ersetzt werden zu können. Zur Stütze dieser Annahme wurden außer den eigenen Versuchen noch Beobachtungen von REGNAULT und REISET[3]) angeführt. Diese hatten gefunden, daß die zuerst von SACC beobachtete Gewichtszunahme, die an Winterschläfern zuweilen feststellbar ist, auf einer Mehraufnahme von Sauerstoff beruhe. Im Sinne einer vorangegangenen Sauerstoffspeicherung erklärten PETTENKOFER und VOIT auch die Versuche von SZELKOW und LUDWIG[4]), welche bei Messung des Gasaustausches der Extremitätenmuskulatur ein bedeutendes Ansteigen

1) M. TRAUBE, Ueber die Beziehungen der Respiration zur Muskeltätigkeit und die Bedeutung der Respiration überhaupt. VIRCHOWS Archiv, Bd. 21, 1861, p. 399.

2) PETTENKOFER und VOIT, Ueber Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme während des Wachens und Schlafens beim Menschen. Sitzungsber. d. k. bayr. Akad. d. Wiss., math.-phys. Kl., 1866. — Untersuchungen über den Stoffverbrauch des normalen Menschen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 2, 1866/7, p. 459.

3) REGNAULT et REISET, Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes. Annales de Chimie et de Physique, 3. Série, T. 26, 1849, p. 299.

4) SZELKOW (und LUDWIG), Zur Lehre vom Gasumtausch in verschiedenen Organen. Sitzungsber. d. Wiener Akad., math.-naturw. Kl., Bd. 44, 2. Abt., 1862, p. 171.

des respiratorischen Quotienten während des Tetanus gefunden hatten, eine Beobachtung, die allerdings von den Autoren selbst nicht im Sinne einer vorangegangenen Sauerstoffspeicherung, sondern als Folge einer Zurückhaltung von Kohlensäure gedeutet worden war. Schließlich führten PETTENKOFER und VOIT noch Versuche von HENNEBERG ins Feld, der bei seinen stets die 12 Stunden des Tages umfassenden Messungen des Gaswechsels von Rindern ein bedeutendes Ueberwiegen der Kohlensäureabgabe über die Sauerstoffaufnahme gefunden hatte.

Nicht lange nach den Untersuchungen von PETTENKOFER und VOIT erschienen die schon erwähnten Versuche von HERMANN[1]) am ausgeschnittenen Froschmuskel, aus welchen der Verfasser eine vollkommene Unabhängigkeit der Muskeltätigkeit und der Kohlensäureausscheidung von der Sauerstoffaufnahme erschloß und zur Erklärung die Hypothese aufstellte, daß der Stoffwechsel des Muskels in dem kontinuierlichen Zerfall einer labilen stickstoffhaltigen Substanz in Kohlensäure, fixe Säure (Milchsäure) und Myosin beruhe, welches letztere bei der Muskelstarre gerinne, unter normalen Bedingungen aber mit einem stickstofffreien Körper des Blutes und mit dem Sauerstoff desselben wieder zu der labilen Substanz (später als Inogen bezeichnet) zusammengesetzt werde. Dadurch würde erklärt, daß die von der Sauerstoffzufuhr unabhängige Kohlensäureproduktion die erstere während der Arbeit übertreffen könne, während umgekehrt während der Ruhe und des Schlafes die zur Neubildung und Regeneration der zerfallenen Substanz dienende Sauerstoffaufnahme die Kohlensäureproduktion übersteige.

Diese Hypothese vom intramolekularen, d. h. in das Gefüge des energieerzeugenden Moleküls selbst eintretenden Sauerstoff wurde später von PFLÜGER[2]) auf Grund seiner Versuche an Fröschen zu einer allgemeinen Theorie des Lebens erweitert.

Während die Grundlage dieser Vorstellungen lediglich in der Beobachtung der Fortdauer des Lebens und der Kohlensäureabgabe im sauerstofffreien Raum liegt, hat ENGELMANN[3]) im Jahre 1868 die Annahme eines Sauerstoffvorrates in der Zelle durch sinnreiche Experimente zu erweisen versucht. Er fand, daß, wenn man den in reinem Wasserstoff erstickten Flimmerepithelien niederer Organismen soviel Sauerstoff zuführt, daß die Bewegung eben wieder in Gang kommt, und dann den Sauerstoff wieder durch reinen Wasserstoff ver-

1) HERMANN, a. a. O.
2) PFLÜGER, a. a. O.
3) TH. W. ENGELMANN, Ueber die Flimmerbewegung. Jenaische Zeitschr. f. Med. u. Naturw., Bd. 4, 1868, p. 321.

drängt, der Stillstand der Flimmerbewegung diesmal früher eintritt als das erste Mal. Leitet man längere Zeit Sauerstoff zu, so erlangt die Bewegung nicht nur eine bedeutendere Höhe, sondern es bedarf jetzt auch eines längeren Durchleitens von Wasserstoff, um sie wieder zum Stillstand zu bringen. „Die Zellen scheinen also während des Durchleitens von atmosphärischer Luft Sauerstoff aufgespeichert zu haben“ [1]).

So gelangte ENGELMANN zu einer Vorstellung von dem Mechanismus der Sauerstoffatmung, die ich hier wörtlich wiedergeben möchte, weil sie im Prinzip bereits den ganzen Gedankengang enthält, der, wie wir sehen werden, später noch öfters und zum Teil auf Grund ganz analoger Versuchsreihen ausgesprochen wurde:

„Aus den beiden fundamentalen Tatsachen, daß alle Wimperbewegung ohne Zufuhr von Sauerstoff und ohne Zufuhr von organischer Substanz eine Zeitlang fortbestehen kann, folgt, daß jede Flimmerzelle, jeder Samenfaden, einen gewissen Kraftvorrat in sich aufgespeichert besitzt, der zur Erhaltung ihres Lebens und Unterhaltung ihrer Tätigkeit auf einige Zeit ausreicht; die weitere Tatsache aber, daß zu längerer Fortsetzung der Wimperbewegung Sauerstoff unentbehrlich ist, beweist, daß der chemische Prozeß, auf welchem das Zustandekommen des Wimperspiels beruht, mit Sauerstoffverbrauch verbunden ist. Hieraus folgt, daß jede Zelle außer einem Vorrat an oxydierbarer Substanz auch einen Vorrat von gebundenem Sauerstoff besitzen muß, welcher bei der Tätigkeit der Zelle verbraucht wird. Dieser Sauerstoffvorrat reicht nur zur Bewältigung eines sehr kleinen Teiles des in der Zelle aufgespeicherten oxydierbaren Materiales aus. Ist er verbraucht, so vermag die Zelle ihn durch Aufnahme gasförmigen Sauerstoffes von außen zu ersetzen. Dies lehrt das Wiedererwachen der Bewegung aus dem Wasserstoffstillstand und die Beschleunigung der im Wasserstoffstrom verlangsamten Bewegung bei Sauerstoffzutritt“ [2]).

Auch CLAUDE BERNARD [3]) entwickelte eine ganz ähnliche Auffassung im Anschluß an Versuche von GRÉHANT, der gefunden hatte, daß Fische, die man aus dem Wasser herausnimmt, der Asphyxie sehr ungleiche Zeit widerstehen. BERNARD zeigte nun, daß, wenn man die Fische zuerst an der Luft liegen läßt, bis sie nahezu erstickt

1) a. a. O. p. 442.
2) a. a. O. p. 466.
3) CL. BERNARD, Leçons sur les phénomènes de la vie etc., T. 2, Paris 1879, p. 190 f.

sind, und sie dann zur Erholung in gewöhnliches Wasser zurückbringt, daß diese Fische dann, zum zweiten Male aus dem Wasser herausgenommen, alle in der gleichen Zeit ersticken. Er folgerte daraus: „Il semble donc que pour la respiration comme pour la nutrition il y ait une certaine réserve qui permette à la fonction de continuer quelque temps après qu'on lui en a enlevé les moyens. L'oxygène se combinerait en quelque sorte aux tissus, de manière à constituer une provision qui se dépenserait lorsque l'animal ne pourrait se ravitailler au déhors.“ Die ungleiche Größe des Sauerstoffvorrates würde die ungleiche Widerstandsfähigkeit gegen den Sauerstoffmangel erklären. Wenn man, wie im obigen Versuche, den Tieren ihren Sauerstoffvorrat entzogen hat, so wird die Widerstandsfähigkeit gegen die Erstickung bei allen die gleiche.

Auf ganz anderem Wege, nämlich auf Grund der mikrochemischen Untersuchung der Oxydations- und Reduktionswirkungen der tierischen Gewebe, lieferte EHRLICH[1]) eine neue Stütze für die Vorstellung, daß das Protoplasma einen Vorrat an gebundenem Sauerstoff enthalte und gelangte zu der Vorstellung, daß man im Protoplasma drei Zonen von „Sauerstoffarten“ unterscheiden müsse. „Die erste von ihnen umfaßt die Orte der höchsten Sauerstoffaffinität; sie verharrt während der normalen Tätigkeit der Organe stets in gesättigtem Zustande und stellt somit, da sie erst im Notfalle, wenn die Zelle unter Sauerstoffmangel existieren soll, verwandt wird, die Sauerstoffreserve des Protoplasmas dar.“

Die zahllosen Untersuchungen über den Einfluß verschiedenen Sauerstoffdruckes auf die Sauerstoffaufnahme haben zwar, wie wir sehen werden, vereinzelt zu Resultaten geführt, die im Sinne einer Sauerstoffspeicherung hätten gedeutet werden können, aber erst ROSENTHAL[2]) beobachtete bei seinen Versuchen im Respirationskalorimeter eine so auffallende Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von dem Sauerstoffgehalt der Atemluft, daß er auf Grund dieser Versuche gleichfalls die Theorie einer „intracellularen“ Aufspeicherung von Sauerstoff vertrat.

Fast gleichzeitig mit der ausführlichen Mitteilung dieser Ver-

---

1) P. EHRLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus, Berlin 1895, p. 114.

2) J. ROSENTHAL, Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel. Arch. f. [An. u.] Physiol., 1902, p. 167; 1902, Suppl., p. 278. Vorläufig mitgeteilt in den Verhandl. d. Berliner physiol. Gesellsch. — Arch. f. [An. u.] Physiol., 1898, p. 271 und 1902, Suppl., p. 427.

suche sprach H. v. BAEYER[1]) auf Grund noch zu erörternder Beobachtungen an Fröschen die Hypothese aus, daß in den Nervenzentren eigene Sauerstoffreservoirs vorhanden seien, die einen gewissen Vorrat an Sauerstoff in vielleicht peroxydartiger Bindung aufzuspeichern vermöchten. Diese „Sauerstoffdepothypothese“ war nicht nur in der Lage, die vorangegangenen Untersuchungen von VERWORN und mir einer befriedigenden Deutung zuzuführen, auch die folgenden im Göttinger physiologischen Institute ausgeführten Untersuchungen von BONDY, FRÖHLICH, BAGLIONI, NAGAI standen mit ihr anscheinend im vollsten Einklang.

Allein auch eine weitgehende Uebereinstimmung ist noch kein Beweis für die Richtigkeit einer Hypothese. Als ich die Sauerstoffatmung des isolierten Säugetierherzens untersuchte, in der Hoffnung, hier ein geeignetes Objekt für eine quantitative Bestimmung des „aufgespeicherten Sauerstoffes“ vor mir zu haben und so einen exakten Nachweis desselben liefern zu können, fand ich keine Anhaltspunkte für die Annahme einer solchen Speicherung[2]); und als mich gasanalytische Untersuchungen und anderweitige Beobachtungen über Wärmelähmung und Narkose zu dem Schlusse geführt hatten, daß ein Teil der zur Stütze der Sauerstoffspeicherungshypothese beigezogenen Tatsachen irrig gedeutet worden war[3]), erwachten in mir auch Zweifel an der Richtigkeit der Deutung der übrigen Versuche und erweckten in mir den Wunsch, an dem gleichen Objekte, an welchem diese Beobachtungen zum großen Teile angestellt worden waren, an den Nervenzentren des Frosches, eine exakte Nachprüfung dieser Frage vorzunehmen.

Wenn die folgenden Versuche, deren Resultate ich zum Teil bereits kurz mitgeteilt habe[4]), nicht bloß hinsichtlich der Frage nach dem Bestehen einer Sauerstoffspeicherung, sondern auch hinsichtlich der Frage nach dem Mechanismus der Gewebsatmung überhaupt, zu ganz anderen Ergebnissen führen, als die eben erwähnten Arbeiten der Göttinger Schule, so verlieren diese darum doch nichts an ihrer Bedeutung; nicht bloß deshalb, weil sie eine Reihe von neuen Tat-

---

1) H. v. BAEYER, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 265.

2) H. WINTERSTEIN, Ueber die Sauerstoffatmung des isolierten Säugetierherzens. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904, p. 333.

3) H. WINTERSTEIN, Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 323.

4) H. WINTERSTEIN, Zur Frage der Sauerstoffspeicherung. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 20, 1906, p. 41.

sachen aufgedeckt, sondern auch weil sie die Anregung zu einem weiteren Studium dieser Fragen geliefert kaben, und weil ein fruchtbarer Irrtum mehr wert ist als die billige Erkenntnis einer belanglosen Wahrheit. Dies sei für jene, denen „der historische Sinn“ abgeht, ausdrücklich hervorgehoben.

II. Versuchsmethodik.

Es war von vornherein klar, daß eine entscheidende Lösung der Frage nach dem Bestehen einer Sauerstoffspeicherung in den Nervenzentren nur auf dem Wege gasanalytischer Untersuchung zu erzielen war. Ebenso klar aber war es, daß eine gasanalytische Untersuchung am Gesamtorganismus nicht zum Ziele führen konnte, weil hierbei die Veränderung der Atmung des einen Organs durch entgegengesetzt gerichtete Aenderungen in der Atmung anderer Organe verdeckt werden konnte. Es blieb also nur die Untersuchung des Gaswechsels des isolierten Zentralnervensystems.

Die Durchführbarkeit einer derartigen Untersuchung erschien mir gegeben durch die Kombination zweier Methoden, die in neuester Zeit in die Physiologie eingeführt wurden: der mikrorespirometrischen Methode von THUNBERG und der Methode der Isolierung des Froschrückenmarkes von BAGLIONI.

a) Der Apparat.

Das Prinzip der ersteren Methode ist ebenso einfach wie sinnreich: der respiratorische Gaswechsel eines kleinen Organes oder Organismus wird gemessen durch die Verschiebung eines Tropfens in einer Kapillare. Auf diese Weise ist die Messung von Volumänderungen ermöglicht, die weit unterhalb jener Grenzen liegen, die den bisherigen gasanalytischen Methoden gezogen waren.

Das eigentliche Mikrorespirometer THUNBERGS [1]) stand mir nicht zur Verfügung. Für den beabsichtigten Zweck aber erwies sich als ausreichend, ja wahrscheinlich sogar als noch besser geeignet der kleine Apparat, den THUNBERG [2]) auf der Versammlung der deutschen physiologischen Gesellschaft zu Marburg (1905) demonstrierte, und den ich derartig modifizierte, daß er die Einleitung verschiedener Gase und so die Untersuchung der Atmung bei ver-

1) T. THUNBERG, Ein Mikrorespirometer. Skandin. Arch., Bd. 17, 1905, p. 74.

2) T. THUNBERG, Eine einfache Anordnung, um die Sauerstoffzehrung kleiner Organismen oder Organe zu demonstrieren. (Vgl. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 19, 1905, p. 308.)

schiedenem Sauerstoffdruck ermöglichte. Fig. 1 zeigt in schematischer Darstellung die Vorrichtung von THUNBERG.

Wir sehen 2 kleine Glasfläschchen von gleicher Größe *A* und *B*, die in den Schliffen S_1 und S_2 an einem Mittelstücke befestigt sind. Dieses Mittelstück besteht aus einer weiten, dickwandigen, etwas nach unten ausgebogenen Kapillare, an deren Enden je ein Dreiweghahn angeschmolzen ist, der es gestattet, das entsprechende Fläschchen nach Belieben mit der Außenluft oder mit der Kapillare oder gleichzeitig mit beiden in Verbindung zu setzen. In der Kapillare bewegt sich längs einer Millimetereinteilung ein leicht bewegliches Petroleumtröpfchen *I*, welches als Index dient. Die leichte Biegung der Kapillare hat den Zweck, bei einer Zersprengung des Tröpfchens infolge einer plötzlichen Druckänderung die Teilchen sich in der Mitte des Rohres wieder sammeln zu lassen.

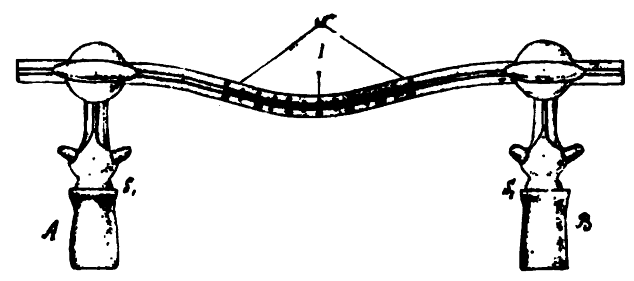


Fig. 1. THUNBERGscher Apparat, halbschematisch (nach THUNBERG).

Bringt man nun in das eine der beiden Fläschchen das zu untersuchende Organ oder kleine Lebewesen, stellt durch entsprechende Hahnstellung in beiden Fläschchen den äußeren Luftdruck her und dreht dann die Hähne so, daß die Fläschchen bloß mit dem Kapillarrohr kommunizieren, so hat man ein in sich geschlossenes System vor sich, in welchem, wenn für Erhaltung gleichmäßiger Temperatur gesorgt ist, Verschiebungen des Tröpfchens nur durch Volumänderungen im Inneren des Apparates herbeigeführt werden können. Gießt man auf den Boden des Fläschchens etwas Kalilauge, so wird die bei der Atmung des Organes ausgeschiedene Kohlensäure — zum großen Teil wenigstens — absorbiert und die durch die Sauerstoffzehrung auf der einen Seite bedingte Volumänderung muß in einem Wandern des Tröpfchens nach dem Organ hin zum Ausdruck kommen. Läßt man hingegen die Kalilauge fort, so bietet der Apparat offenbar ein Bild des respiratorischen Quotienten. Denn wenn der Tropfen seine Anfangsstellung unverrückt beibehält, so will das besagen, daß Kohlensäureausscheidung und Sauerstoff-

aufnahme sich das Gleichgewicht halten, der respiratorische Quotient also gleich 1 ist; rückt hingegen der Tropfen an das atmende Organ heran, so heißt dies, daß die Sauerstoffaufnahme die Kohlensäureabgabe überwiegt, der respiratorische Quotient also kleiner als 1 ist; entfernt sich endlich der Tropfen von dem Organ, so beweist dies das entgegengesetzte Verhalten, nämlich ein Ueberwiegen der Kohlensäureausscheidung, und der respiratorische Quotient ist größer als 1.

Um nun die Atmung in verschiedenen Gasen untersuchen zu können, habe ich zuerst den Apparat derartig abgeändert, daß ein jedes Fläschchen ein seitlich eingeschmolzenes, durch einen Hahn

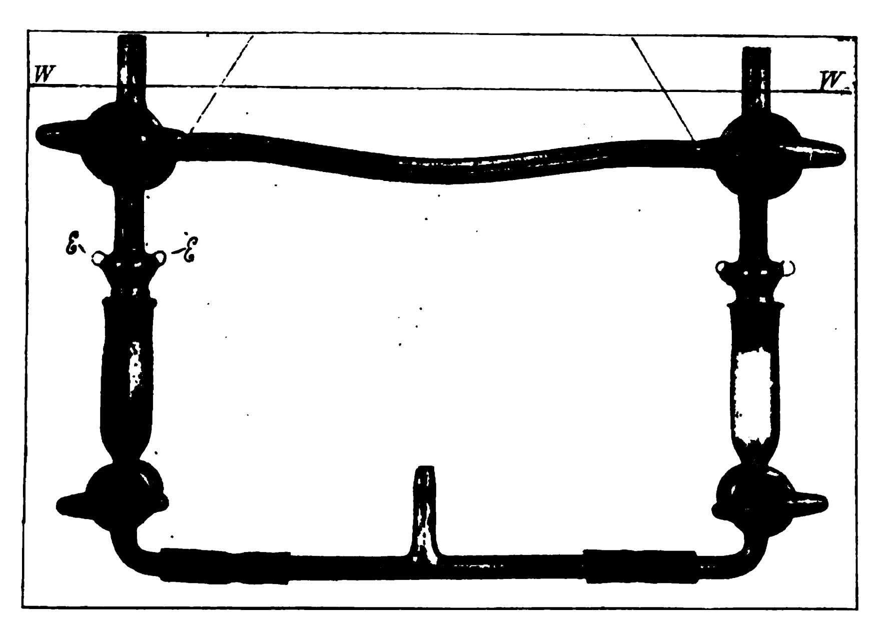


Fig. 2. Modifizierter THUNBERGscher Apparat ($^2/_3$ der natürl. Größe).

verschließbares Gaszuleitungsrohr trug, welches etwas über dem Boden einmündete, um nicht durch die etwa eingegossene Kalilauge versperrt zu werden. Bei jener Einstellung der Dreiweghähne, bei welcher die Fläschchen lediglich mit der Außenluft kommunizierten, konnte dann das gewünschte Gas durchgeleitet werden. Später aber habe ich dem Apparat die in Fig. 2 dargestellte Form gegeben, in welcher er zwar nicht für Versuche mit Kalilauge geeignet ist, dafür aber einen sehr raschen Wechsel des Gasinhaltes ermöglicht und durch die Biegung des freien Schenkels des Dreiweghahnes nach oben (statt nach der Seite) gestattet, den ganzen Apparat bis über

die Hähne in ein Wasserbad zu versenken (wie dies in der Abbildung angedeutet ist *WW*) und Einstellung sowohl wie Ablesung unter Wasser vorzunehmen, wodurch eine größere Konstanz der Temperatur erzielt wird.

Lediglich zu den beiden oben genannten Zwecken, zur Demonstration der Sauerstoffzehrung kleiner Organe oder Organismen und zur Veranschaulichung der relativen Größe des respiratorischen Quotienten hatte THUNBERG seinen kleinen Apparat ersonnen. Allein dieser vermag mehr zu leisten als sein Erfinder von ihm verlangte. Eine genaue quantitative Bestimmung des Sauerstoffverbrauches ist allerdings nicht möglich. Zwar lassen sich mit dem oben geschilderten Verfahren annähernd übereinstimmende Werte erzielen, doch kann man sich leicht überzeugen, daß die Absorption der Kohlensäure durch die am Boden des Fläschchens befindliche Kalilauge nicht vollkommen ist, da ein leichtes Schwenken des Apparates ein Weiterrücken des Tröpfchens veranlaßt. Hingegen mißt der Apparat offenbar quantitativ die Größe des Ueberschusses der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureausscheidung (oder umgekehrt). Hierbei erfahren wir allerdings nichts über die absoluten Werte der Sauerstoffaufnahme oder der Kohlensäureabgabe, sondern nur, um wie viel die erstere die zweite übertrifft, bezw. hinter ihr zurückbleibt. Wir werden jedoch sehen, daß es gerade das ist, worauf es in unseren Versuchen ankommt.

Die Verhältnisse sind aber noch etwas komplizierter. Die Größe der Verschiebung des Indextropfens, die an der Skala abgelesen wird, gibt nämlich nicht die wirkliche, d. h. die auf den Anfangsdruck bezogene Größe der eingetretenen Volumänderung. Denn da es sich um ein abgeschlossenes System von unveränderlichem Rauminhalt handelt, so muß eine jede Aenderung der vorhandenen Gasmenge auch eine entsprechende Aenderung des Druckes im Gefolge haben, so daß die Messung der Volumina am Schluß des Versuches bei einem ganz anderen Druck erfolgt als zu Beginn, wo in dem Apparat der äußere Luftdruck herrschte. Es fragt sich also, in welchem Verhältnis die abgelesene Volumänderung zu der auf den Anfangsdruck bezogenen steht. Dieses Verhältnis ist nun mathematisch leicht ableitbar.

Es seien v_1 und v_2 die durch das Indextröpfchen voneinander getrennten Volumina zu Beginn des Versuches bei dem Drucke p_1, der gleich ist dem äußeren Luftdruck; die auf diesen Druck bezogene Volumänderung, welche während des Versuches auftritt und deren Größe wir bestimmen wollen, sei mit x bezeichnet; der am Schluß des Versuches

herrschende Druck sei p_2, und die bei diesem Druck an der Skala abgelesene Verschiebung des Tröpfchens, die als Maß für x dient, sei d benannt. Das Organ, dessen Atmung untersucht wird, befinde sich in v_1; dann ist am Schluß des Versuches das auf den Anfangsdruck p_1 bezogene Gasvolumen auf der Seite des Organs offenbar $(v_1 + x)$, wobei x eine algebraische Größe darstellt, deren Vorzeichen sowohl positiv wie negativ sein kann (das erstere ist der Fall, wenn der respiratorische Quotient größer, das letztere, wenn er kleiner als 1 ist); das auf den Druck p_1 bezogene Volumen der Gegenseite ist natürlich unverändert geblieben, da der Gasinhalt hier nach wie vor der gleiche ist, beträgt also wieder v_2. Für den am Schluß des Versuches herrschenden Druck p_2 hingegen, bei welchem die Ablesung erfolgt, haben beide Volumina eine Aenderung erfahren: wir finden nämlich auf der Seite des Organs das Volumen $(v_1 + d)$, auf der Gegenseite $(v_2 - d)$, wobei auch d wieder sowohl positiv wie negativ sein kann und das gleiche Vorzeichen haben muß wie x.

Dem Gasvolumen $(v_1 + x)$ bei dem Druck p_1 entspricht also das Volumen $(v_1 + d)$ bei dem Drucke p_2. Daraus folgt:

$$(v_1 + x) : (v_1 + d) = p_2 : p_1.$$

Ebenso entspricht dem Volumen v_2 bei dem Drucke p_1 das Volumen $(v_2 - d)$ bei dem Drucke p_2. Daraus folgt:

$$v_2 : (v_2 - d) = p_2 : p_1.$$

Es verhalten sich also:

$$(v_1 + x) : (v_1 + d) = v_2 : (v_2 - d),$$

und daraus ergibt sich:

$$x = d \frac{v_1 + v_2}{v_2 - d}.$$

Um diese Formel diskutieren zu können, müssen wir einige Angaben über die absoluten Werte der in Betracht kommenden Größen vorausschicken. Der Fassungsraum des gesamten in Fig. 2 abgebildeten Apparates betrug nicht ganz 6,5 ccm, wovon auf jede Seite des Apparates die Hälfte entfiel. Einem Teilstrich der Skala entsprachen etwa 2,1 cmm (genau 2,108). Die abgelesene Volumdifferenz d schwankte meist zwischen 1 und 2 Teilstrichen und erreichte niemals den Wert von 3 Teilstrichen oder 6,3 cmm. Es war also $v_1 + v_2 > 1000$ d, und $v_2 > 500$ d. Eine Verschiebung des Tropfens war noch wahrnehmbar, wenn sie etwa $^1/_6$ eines Teilstriches, oder, wenn d zu dem Maximalwert von 3 Teilstrichen angenommen wird, wenn sie etwa $^1/_{20} = 0{,}05$ d betrug. Wir wollen, um ganz sicher zu gehen, diesen Grenzwert noch niedriger ansetzen, nämlich $= 0{,}01$ d. Dann können wir in der obigen Formel ohne Fehler Veränderungen vornehmen, sofern diese den Wert von x nicht um mehr als 0,01 d ändern. Es ist nun sogleich ersichtlich, daß wir das d im Nenner des Bruches unbeschadet fortlassen können, da der Wert des Bruches $\frac{1000\,d}{500\,d - d}$ hierdurch keine wahrnehmbare Aenderung erfährt, und wir erhalten:

$$x = d \frac{v_1 + v_2}{v_2}.$$

Das heißt, x ist gleich dem Produkte von d und einer Größe, welche durch das Verhältnis des Gesamtvolumens des Apparates zu dem auf der einen Seite des Indextröpfchens befindlichen Volumen gegeben ist. Der Wert des Bruches $\frac{v_1 + v_2}{v_2}$ wird, da der Zähler, nämlich das Gesamtvolumen, unveränderlich ist, bestimmt durch die Einstellung des Indextröpfchens, denn diese bedingt die Größe von v_2. Bei der gleichen Einstellung also (oder bei Schwankungen der Einstellung, die nur ein oder wenige d betragen und daher, wie aus dem früher Gesagten leicht abgeleitet werden kann, belanglos sind) stellt $\frac{v_1 + v_2}{v_2}$ eine konstante Größe vor, und wir erhalten

$$x = d \cdot k,$$

d. h. die Größe der gesuchten Volumänderung ist (unter den gegebenen Versuchsbedingungen) der abgelesenen direkt proportional.

Ist $v_1 = v_2$, dann wird $k = 2$ und es wird

$$x = 2\,d.$$

Dieser Fall ist in unserem Apparat tatsächlich realisiert; es läßt sich dies experimentell leicht nachweisen. Erzeugt man nämlich bei einseitig verschlossenem Apparat auf der anderen Seite durch vorsichtiges Eindrücken oder Absaugen von Luft eine Verschiebung des Indextröpfchens um einen oder mehrere Teilstriche, und stellt dann durch Oeffnen der Gegenseite den Luftdruck wieder her, so sieht man die eingetretene Verschiebung sich genau verdoppeln.

Selbstverständlich ließe sich nach genauer Feststellung des Volumens der einzelnen Apparatteile jedes andere Verhältnis zwischen x und d gleichfalls berechnen. Das Wesentliche, worauf es jedoch ankommt, ist die Erkenntnis, daß innerhalb gewisser, in unseren Versuchen auch nicht im entferntesten erreichter Grenzen die abgelesene Volumdifferenz der auf den Anfangsdruck bezogenen direkt proportional ist und daher ohne weiteres als Maß derselben verwendet werden kann.

Was nun die Genauigkeit und die Fehlerquellen des Apparates anlangt, so müssen wir uns hier zunächst auf einige allgemeine Bemerkungen beschränken und uns die speziellen Angaben für später aufsparen, wenn wir die besonderen, bei unseren Versuchen in Betracht kommenden Verhältnisse erörtert haben.

Die Ablesung erfolgte, wie schon erwähnt, unter Wasser, wodurch eine Vergrößerung der Skala bewirkt war. Der Apparat war bis über die Dreiweghähne in das Wasserbad versenkt, welches von einem großen, parallelwandigen Glasgefäß dargestellt wurde, dessen Rückwand mit weißem Papier belegt war. Die Ablesung konnte im

durchfallenden Licht mit freiem Auge mit großer Genauigkeit vorgenommen werden; die Millimetereinteilung war sowohl an der vorderen wie an der hinteren Wand der Kapillare eingeritzt; wurde daher die Ablesung so vorgenommen, daß die der Meniscuskuppe des Tröpfchens zunächststehenden Teilstriche der vorderen und der hinteren Wand sich genau deckten, so war die Möglichkeit einer parallaktischen Verschiebung vollkommen ausgeschaltet. Eine Ortsveränderung des Indextröpfchens von $^1/_3$ Teilstrich konnte ihrem absoluten Werte nach noch gut abgeschätzt werden, während das Vorhandensein einer Verschiebung auch noch bei viel geringeren Bruchteilen eines Teilstriches wahrgenommen werden konnte. Da, wie früher erörtert, die abgelesene Volumdifferenz die Hälfte der wirklichen betrug und ein Teilstrich 2,1 cmm entsprach, so ergibt sich daraus, daß eine Volumänderung von $2 \times \frac{2,1}{3} = 1,5$ cmm noch sicher festgestellt werden konnte.

Diese große Empfindlichkeit des Apparates hat jedoch den Nachteil, daß sie das Arbeiten mit ihm zu einem außerordentlich mühseligen gestaltet, weil die verschiedenartigsten Einflüsse, die mit den zu untersuchenden nichts zu tun haben, eine Verschiebung des Tropfens bewirken können. Vor allem sind es zwei Momente, welche hier in Betracht kommen: Undichtigkeit und ungleichmäßige Aenderungen der Temperatur. Die erstere entsteht besonders leicht dadurch, daß die Hähne immerwährend von Wasser umspült werden; denn das geringste Eindringen von Wasser zwischen die Hahnflächen verhindert das Haften des zum Abdichten verwendeten Fettes und damit den vollkommenen Kontakt der Flächen. Die Aenderung der Temperatur der Umgebung müßte belanglos sein, wenn die Erwärmung oder Abkühlung auf beiden Seiten des Apparates vollkommen gleichmäßig erfolgen würde; da aber Wärmeleitung und -kapazität nicht auf beiden Seiten vollkommen gleich sein können, so werden Verschiebungen des Tröpfchens auftreten. Noch mancherlei andere Momente kommen hinzu, Veränderungen der Dampfspannung, Ungleichmäßigkeit der Adhäsion des Indextropfens an der Kapillarwand und dergl. All dies bewirkt, daß es kaum möglich ist, im leeren Apparate den Tropfen dauernd unverrückt zu erhalten; über kurz oder lang pflegen meist geringfügige Verschiebungen desselben einzutreten. Bei sorgfältiger Reinhaltung und Abdichtung des Apparates und Herstellung möglichst gleichartiger Bedingungen auf beiden Apparathälften gelingt es jedoch, diese Verschiebungen für die bei den Versuchen in Betracht kommenden Zeiten entweder

völlig zu beseitigen oder doch auf ein so geringes Maß herunterzudrücken, daß sie praktisch belanglos sind.

Es seien noch einige Worte über die Feststellung der Fehlerquellen hier angeschlossen. Eine Verschiebung des Indextröpfchens, die in etwa 1—2 Minuten einen merklichen Wert erlangt, ist nie durch die Atmung des Organs, sondern immer durch fehlerhaftes Funktionieren des Apparates verursacht. Um nun über die Art und den Ort des Fehlers Aufschluß zu erhalten, geht man von der folgenden Ueberlegung aus: Eine Verschiebung des Tröpfchens nach der einen Seite kann bedingt sein durch eine Volumverminderung auf derselben Seite oder durch eine Volumvermehrung auf der Gegenseite. Um eine Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu fällen, braucht man nur auf der Seite, gegen welche die Verschiebung stattfindet, die Kommunikation mit der Außenluft durch entsprechende Hahnstellung herbeizuführen und dadurch im ganzen System den ursprünglichen Druck der Außenluft wieder herzustellen und zu beobachten, welche Veränderung die Verschiebung des Tropfens hierbei erfährt. Geht nämlich der Tropfen auf die ursprüngliche Einstellung zurück, so war eine Volumverminderung auf der jetzt geöffneten Seite eingetreten, nimmt hingegen die Verschiebung den doppelten Wert an, so hat es sich um eine Volumvermehrung auf der Gegenseite gehandelt. Danach wird sich die weitere Untersuchung zu richten haben.

Da die Beobachtung das einzige Mittel zur Feststellung der Fehlerquellen ist, so sind immerwährende Kontrollversuche ein unumgängliches Erfordernis, und ich habe keinen Versuch ausgeführt, ohne ihm einen wenigstens einstündigen Kontrollversuch am leeren Apparat vorausgeschickt zu haben. Unter Beobachtung aller dieser Vorsichtsmaßregeln läßt sich, wie wir sehen werden, ein völlig ausreichender Grad von Genauigkeit erzielen.

b) Das Rückenmarkspräparat.

Die von BAGLIONI[1]) angegebene Methode der Isolierung des Froschrückenmarks bietet ein ausgezeichnetes Mittel zum physiologischen Studium dieses Organs. BAGLIONI verfuhr in der Weise, daß er das Rückenmark von der Dorsalseite durch Abtragen der Wirbelbögen freilegte; dann präparierte er den Nervus ischiadicus

1) S. BAGLIONI, Sull'importanza dell'ossigeno nelle funzioni del midollo spinale isolato. Memorie della R. Accad. dei Lincei, 13, 1904, p. 739. — La fisiologia del midollo spinale isolato. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904, p. 384.

bis zum Unterschenkel und den Plexus ischiadicus bis zu seinem Eintritte in den Wirbelkanal, durchschnitt hierauf den Oberschenkel und die Ansätze der Rippen an der Wirbelsäule und erhielt so ein Präparat, welches aus dem in die Wirbelkörperrinne eingebetteten Rückenmark bestand, das durch den Plexus und Nervus ischiadicus mit dem Unterschenkel des einen Beines in Verbindung war und sich in vorzüglicher Weise zum Studium der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks eignete, deren Prüfung durch Berührung oder Kneifen des Fußes erfolgte.

Ich fand nun, daß die Isolierung des Rückenmarks noch weiter geführt werden kann, als BAGLIONI dies tat. Man kann nämlich das von der Dorsalseite freigelegte Rückenmark vorsichtig bis zur Austrittsstelle der zu den unteren Extremitäten führenden Spinalwurzeln aus der Wirbelrinne herausheben und so das Rückenmark auch von der Ventralseite her freilegen und vollkommen isolieren. Die Operation verläuft im einzelnen in folgender Weise: Der Frosch wird zuerst in der gewöhnlichen Weise dekapitiert, indem man die spitze Branche einer Schere hinter dem Trommelfell einsticht und die Medulla oblongata mit den darüber befindlichen Knochen und Weichteilen durchtrennt (die Operation am unversehrten Tier auszuführen und das Rückenmark erst nach der Freilegung zu durchschneiden, wie dies BAGLIONI angibt, bietet keinerlei Vorteil); hierauf wird der Frosch auf einer dicken Korkplatte festgesteckt und zwar mit drei Nadeln, von denen zwei durch die Füße, die dritte an der Durchschnittsstelle zwischen Kopf und Rumpf eingebohrt wird. Nach Abschneiden der Haut und möglichst gründlicher Entfernung der Rückenmuskulatur faßt man den Frosch so, daß die Wirbelsäule etwas gehoben und angespannt wird, und trägt dann, von hinten nach vorn weiterschreitend, behutsam die Wirbelbögen ab, am zweckmäßigsten mit einer MÜLLERschen Knochenzange. Nach Entfernung der Wirbelbögen wird die Dura mitsamt der ihr aufliegenden Kalkschicht mit einer feinen Pinzette abgezogen. Hierauf schneidet man zu beiden Seiten des Wirbelkanals die Rippenansätze durch und entfernt die ein oder zwei obersten Wirbelkörper, indem man die eine Branche einer Schere mit abgestumpften Spitzen vorsichtig unter das Rückenmark schiebt und die Wirbelrinne durchschneidet. Hat man auf diese Weise das oberste Ende des Rückenmarks auch von der ventralen Seite her isoliert, so legt man dicht unterhalb der Rautengrube eine Ligatur von dünnem Zwirn um dasselbe und knüpft eine Schlinge daran, um das Rückenmark an dieser halten und aufhängen zu können. Mittels dieser Schlinge hebt man sodann das Rücken-

mark aus dem Wirbelkanal heraus, wobei man die sich anspannenden Nervenwurzeln durchschneidet; es gelingt dann leicht, das Rückenmark bis zum Austritt der Spinalwurzeln der unteren Extremitäten zu isolieren.

Bei der Isolierung des Rückenmarks, die bei einiger Uebung fast niemals mißlingt, muß jede stärkere Berührung desselben sorgfältig vermieden werden, da sie sogleich tetanische Reizerscheinungen auslöst, welche mehr oder weniger schwere Störungen der Reflexerregbarkeit hinterlassen oder auch einer vollständigen Reaktionslosigkeit Platz machen; die Operation ist in diesem Falle mißglückt. Das sicherste Zeichen, daß die Operation gelungen ist, besteht, wie

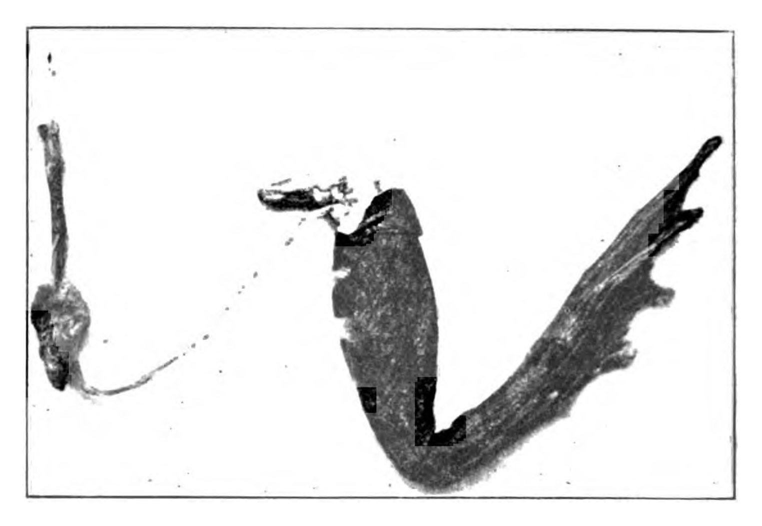


Fig. 3. Reflexpräparat mit isoliertem Rückenmark (etwas vergrößert).

schon BAGLIONI hervorgehoben hat, darin, daß der Frosch nach Isolierung des Rückenmarkes bei Entfernung der die Füße fixierenden Nadeln die Beine sogleich spontan oder doch auf leichten Reiz hin an den Körper anzieht.

Wünscht man ein Reflexpräparat zur Untersuchung der Erregbarkeit des Rückenmarks herzustellen, so legt man den Nervus und Plexus ischiadicus der einen Seite frei, durchschneidet den Oberschenkel und läßt von der Wirbelsäule nur das unterste Stück, welches die zum Plexus ischiadicus durchtretenden Nervenwurzeln birgt, mit dem Rückenmark in Verbindung; so erhält man das in Fig. 3 abgebildete Präparat.

Für die Gaswechselversuche wird natürlich nur das Rückenmark

allein verwendet, das man durch einen Schnitt durch die Cauda equina völlig abtrennt. Die Herstellung des Reflexpräparates beansprucht bei einiger Uebung etwa 10—20, die bloße Isolierung und Ausschneidung des Rückenmarks 5—10 Minuten.

Das völlig ausgeschnittene Rückenmark vermag uns über seine Lebenstätigkeit nur durch seine Atmung Aufschluß zu erteilen. Um die Resultate der Atmungsversuche mit den Erfahrungen über das Verhalten der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks vergleichen zu können, muß also ein Studium der letzteren unter möglichst den gleichen Bedingungen, wie sie im Mikrorespirometer herrschen, vorausgeschickt werden. Wir wenden uns daher zunächst zu den Vorversuchen über die Erstickung und Wiedererholung des isolierten Rückenmarks.

III. Vorversuche.

a) Die Erstickung und Erholung des isolierten Rückenmarks.

Baglioni [1]) hat an seinem Präparat Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Rückenmarks in gasförmigen und flüssigen Medien angestellt. Uns interessieren hier bloß die ersteren, deren wichtigste Resultate wir hier wiedergeben wollen: In einer feuchten Kammer erhielt sich das isolierte Rückenmark bei kontinuierlicher Durchleitung reinen Sauerstoffes [2]) etwa 20 Stunden am Leben. Die nach Ablauf dieser Zeit eingetretene Reaktionslosigkeit war jedoch noch nicht durch den Tod der Nervenzentren, sondern, wie Baglioni annimmt, durch die Lähmung der außerhalb der Sauerstoffatmosphäre befindlichen sensiblen Nervenenden bedingt, denn die direkte mechanische Reizung des Rückenmarkes war auch dann noch erfolgreich [3]). An der Luft hingegen verschwand die Reflexerregbarkeit nach etwa 2 Stunden und bei Durchleitung reinen Stickstoffs bereits nach etwa $^3/_4$ Stunden. Bei Durchleitung reinen Sauerstoffs trat in beiden Fällen im Verlaufe von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden wieder völlige Erholung ein. Die Anwesenheit geringer Blutreste, die im Rückenmark zurückgeblieben sein konnten, war für das Ueberleben desselben belanglos, da auch nach sorgfältiger Durchspülung der Gefäße mit Kochsalz-

1) S. Baglioni, a. a. O.

2) Unter „reinem Sauerstoff" ist hier, wie auch in unseren eigenen Versuchen, der im Handel befindliche, ca. 96-proz. Sauerstoff verstanden.

3) In der Tat konnte Baglioni das in sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung befindliche Rückenmark unter Bedingungen, bei welchen auch das Endorgan sich in einer Sauerstoffatmosphäre befand, in einigen Fällen bis zu 48 Stunden am Leben erhalten.

lösung das Verhalten kein anderes war. Die auf den ersten Blick befremdliche Erscheinung, daß das Rückenmark in Luft erstickt, obwohl doch der Partiardruck des Sauerstoffs in dieser im allgemeinen höher ist als die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes, erklärt sich in einfacher Weise dadurch, daß unter normalen Bedingungen der Sauerstoff durch die Kapillaren in unmittelbare Nähe der Nervenzentren gebracht wird, während beim Rückenmarkspräparat die Diffusion durch eine relativ lange Strecke erforderlich ist, die bei dem Sauerstoffdruck der Luft nicht mit genügender Geschwindigkeit vor sich geht. Aus dem gleichen Grunde ist auch die Freilegung des Rückenmarks erforderlich; das allseitig von der Wirbelsäule umschlossene Rückenmark, bei welchem die Diffusion jedenfalls auf einen sehr geringen Wert heruntergedrückt ist, bleibt auch in einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff nur wenige Stunden erregbar.

Eine genaue Nachprüfung der Untersuchungen von BAGLIONI war für meine Zwecke aus mehrfachen Gründen unumgänglich. Erstens benutzte BAGLIONI als Versuchstiere Temporarien, während ich sämtliche Versuche an den gegen Erstickung widerstandsfähigeren Esculenten anstellte. Zweitens wurden BAGLIONIS Versuche bei kontinuierlicher Durchleitung von Gasen vorgenommen, während ich, um die Bedingungen des Respirometers möglichst getreu nachzuahmen, auf die Untersuchung in ruhenden Atmosphären angewiesen war. Schließlich mußte auch festgestellt werden, ob das nach meinem Verfahren völlig isolierte Rückenmark sich nicht etwas anders verhält als das BAGLIONIsche Präparat.

Ich bediente mich zu meinen Versuchen einer überaus einfachen und bequemen Methode: An dem Boden eines kleinen, mit Ausguß versehenen Becherglases wurde mit Wachs ein kleiner Drahthaken festgeklebt und an diesem das Rückenmark mit der an seinem oberen Ende befindlichen Fadenschlinge aufgehängt. Das Becherglas wurde dann umgestülpt in eine flache, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Glasschale gestellt, so daß das Rückenmark frei in der Mitte des Gefäßes herabhing. Der von dem Rückenmark abgehende Plexus und Nervus ischiadicus lag in der Kochsalzlösung und führte durch den Ausguß des Becherglases nach außen zu dem intakt gelassenen Unterschenkel, der gleichfalls (zum Teil wenigstens) in der Kochsalzlösung, jedoch außerhalb des Becherglases lag und durch Streichen oder Kneifen mit einer Pinzette gereizt werden konnte (vergl. die beistehende Fig. 4). Bei länger dauernden Versuchen wurde zur Verhinderung stärkerer Abdunstung über das Ganze ein mit feuchtem Filtrierpapier belegter Glassturz gestülpt. Zur Füllung des Becher-

gläschens mit verschiedenen Gasen wurden Becherglas und Untertasse mitsamt dem Präparat in ein mit Kochsalzlösung[1]) gefülltes Gefäß getaucht und zunächst die Luft durch Kochsalzlösung und diese dann durch das gewünschte Gas verdrängt, welches durch die in der Glasschale befindliche Flüssigkeit von der äußeren Luft abgeschlossen blieb. Verwendet man ein graduiertes Becherglas oder statt dessen einen kleinen Meßcylinder, so kann in diesem selbst eine beliebige Gasmischung mit Leichtigkeit hergestellt werden.

Dieses einfache Verfahren hat sich sehr gut bewährt. Das völlig isolierte Rückenmark ließ sich auf diese Weise in einer Atmosphäre

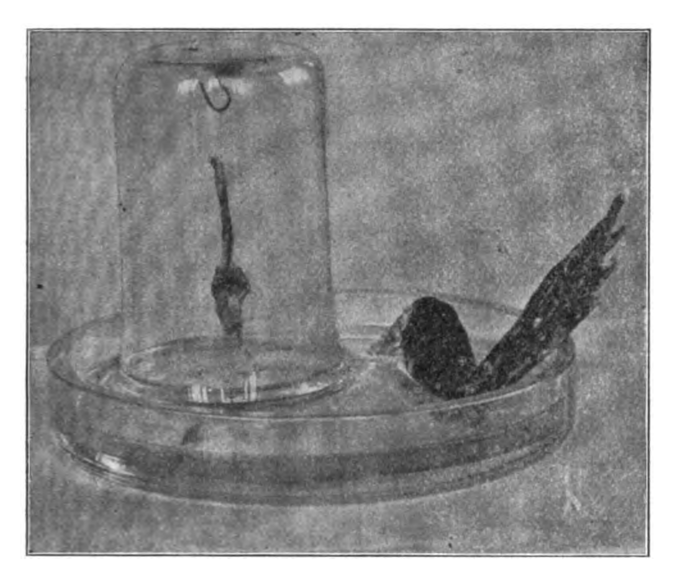


Fig. 4. Vorrichtung zur Untersuchung des isolierten Rückenmarks in verschiedenen Gasen (natürliche Größe).

von reinem Sauerstoff fast immer 24—36 Stunden am Leben erhalten; in 3 Fällen habe ich es über 45, in einem sogar über 53 Stunden erregbar bleiben sehen, trotz mehrfacher Erstickungsversuche, die immer mit einer gewissen Schädigung verbunden sind.

Was die Lebensdauer in Luft betrifft, so trat hier der Unterschied zwischen dem völlig isolierten Rückenmark und dem Baglionischen Präparat in sehr auffälliger Weise zu tage. Während das

1) Eine physiologische (0,7—0,8-proz.) Kochsalzlösung ist nach den Untersuchungen Baglionis für das Nervensystem vollkommen indifferent, die Anwendung von Ringer-Lösung daher überflüssig.

letztere bei Esculenten in einem Zeitraume von etwa 3 Stunden unerregbar wurde, war das erstere in Luft, ja sogar in einer Atmosphäre, die nur etwa 10 Proz. Sauerstoff enthielt (Luft und Stickstoff zu gleichen Teilen) nach 9—10 Stunden noch erregbar. Die Ursache liegt offenbar darin, daß bei dem völlig isolierten Rückenmark durch die Entfernung der Wirbelrinne dem Sauerstoff von allen Seiten freier Zutritt zur Nervensubstanz gewährt ist, während dies bei dem BAGLIONIschen Präparat nur auf der freigelegten Seite des Rückenmarks der Fall ist. Für die Erstickung in reinem Stickstoff ist dies natürlich belanglos und hier sind auch keine auffallenden Unterschiede feststellbar. Die Erstickungszeit in reinem Stickstoff war sehr variabel; sie schwankte bei mittlerer Zimmertemperatur (16—18° C) zwischen 1 und 2 Stunden und betrug im Durchschnitt 80—90 Minuten. Die Erstickung wurde als vollständig betrachtet, wenn auch das stärkste Kneifen des Beines mit den Fingern (welches wirksamer ist als die viel lokalisiertere Reizung mit der Pinzette) keine Reaktion mehr auslöste. Noch schwankender als die Erstickungszeit erwies sich die zur Rückkehr der Reflexerregbarkeit bei Zufuhr von Sauerstoff erforderliche Erholungszeit. Ich fand sie im allgemeinen bedeutend länger als BAGLIONI; nur in wenigen Fällen beanspruchte sie bloß $^1/_2$ Stunde, meist etwa 1 Stunde, manchmal sogar 2 Stunden. Die Erkenntnis, daß der längeren Erstickungszeit, die bei Esculenten zu beobachten ist, auch eine längere Erholungszeit entspricht, ist von Wichtigkeit und wird uns später noch zu beschäftigen haben. Ebenso sollen die Untersuchungen über wiederholte Erstickung (die vorangehenden Ausführungen beziehen sich immer nur auf die erste Erstickung) erst später erörtert werden.

Eine Reihe von Versuchen habe ich auch mit Stickstoff angestellt, der nicht völlig rein war, sondern 10 Proz. Luft. d. h. etwas über 2 Proz. Sauerstoff enthielt. Ich fand die Erstickungszeit etwas, aber nicht sehr wesentlich verlängert, im Durchschnitt von 85 auf 105 Minuten, also um etwa 20 Minuten. Diese Versuche wurden aus dem Grunde angestellt, weil auch bei den Erstickungsversuchen im Mikrorespirometer der Stickstoff, wie wir sehen werden, nicht völlig rein war, sondern eine, allerdings erheblich geringere Beimengung von Sauerstoff enthielt, deren etwaige Bedeutung zu kennen von Wichtigkeit war.

Um nun an die entscheidenden Versuche herangehen zu können, müssen wir zunächst den Gaswechsel des normalen Rückenmarks in einer Sauerstoffatmosphäre kennen lernen.

b) Der respiratorische Gaswechsel des isolierten Rückenmarks in einer Sauerstoffatmosphäre.

Das völlig isolierte, ausgeschnittene Rückenmark (von dessen erhaltener Reflexerregbarkeit man sich vor Durchschneidung der Cauda equina überzeugt hat), wird zunächst in ein Schälchen mit physiologischer Kochsalzlösung gelegt und hier durch leichtes Schwenken von den ihm noch anhaftenden Blut- und Kalkresten befreit; dann wird es mittels der um seinen obersten Teil gelegten Fadenschlinge an dem umgebogenen Ende einer der Platinelektroden aufgehängt, welche etwas oberhalb der Befestigungsstelle der Fläschchen in die Wand des Mikrorespirometers eingeschmolzen sind (*E* in Fig. 2). Um ein Ankleben des Rückenmarks an die Wand des Glasfläschchens zu verhindern, was für den ungestörten Fortgang der Atmung von Wichtigkeit ist, wird an das Rückenmark ein seiner Länge entsprechendes, an beiden Enden zugeschmolzenes Stück einer feinen Glaskapillare angelegt, welche dem weichen Organ eine Stütze bietet und bewirkt, daß es frei in der Mitte des Fläschchens hängen bleibt. Um ein Austrocknen des Organs zu verhüten und den Raum mit Feuchtigkeit gesättigt zu erhalten, wird an die Wand des Fläschchens ein kleines Stück mit destilliertem Wasser getränkten Fließpapiers angelegt. Das gleiche geschieht auch in dem anderen Fläschchen, um die Bedingungen auf beiden Seiten möglichst gleich zu gestalten. Die Fläschchen werden nun an die sorgfältig eingefetteten Schliffe festgesteckt. Nun wird der Gasbehälter, in unserem Falle also die Sauerstoffbombe, durch einen Schlauch mit dem T-Rohr verbunden, welches sich zwischen den unteren Teilen der beiden Fläschchen befindet (siehe Fig. 2); der untere Hahn des einen Fläschchens wird geöffnet und der Dreiweghahn in eine Stellung gebracht, bei welcher das Fläschchen nur mit der Außenluft, nicht aber mit dem Kapillarrohr kommuniziert; dann wird ein rascher Gasstrom hindurchgeschickt. Ein Durchleiten von 5—10 Sekunden Dauer genügt, wie wir sehen werden, zur völligen Erneuerung des Gasinhalts. Hierauf wird zunächst der untere Hahn geschlossen, dann der obere so gestellt, daß das Fläschchen völlig abgeschlossen ist, also weder mit der Luft, noch mit dem Indexrohr kommuniziert. Genau das gleiche Verfahren wird auch auf der anderen Seite eingeschlagen. Nach Durchleitung des Gases wird der zum Gasbehälter führende Schlauch wieder abgenommen und statt seiner ein an dem einen Ende verschlossenes Schlauchstück über den freien Schenkel des T-Rohres gestülpt, um ein Eindringen

von Wasser in dasselbe zu verhindern. Sodann wird der durch einen Faden an einem Stativ frei aufgehängte Apparat bis über die Dreiweghähne in das Wasserbad versenkt, so daß nur die Enden der freien Schenkel der Dreiweghähne an die Luft ragen (vergl. Fig. 2). Wenn der Apparat die Temperatur des umgebenden Wassers angenommen hat, so daß keine Verschiebung des Tropfens durch ungleichmäßige Erwärmung oder Abkühlung mehr zu befürchten ist — dies ist nach etwa 3 Minuten der Fall — wird die Einstellung unter Wasser vorgenommen. Hierzu erhalten die Dreiweghähne für einen Augenblick jene Stellung, bei welcher die Fläschchen sowohl mit der Außenluft wie mit dem Kapillarrohr kommunizieren, wodurch in dem ganzen Apparat der äußere Luftdruck hergestellt wird. Durch Neigen des Apparates bringt man das Tröpfchen in jene Stellung, bei welcher die Meniscuskuppe der einen Seite den Teilstrich, auf den man einzustellen wünscht (etwa die Mitte der Skala) eben berührt, und dreht nun die Hähne so, daß die Fläschchen nur mehr mit dem Indexrohr in Verbindung stehen, gegen die äußere Luft hingegen abgeschlossen sind. Damit nimmt der Versuch seinen Anfang.

Wie schon erwähnt, mißt der zu unseren Versuchen verwendete Apparat lediglich die Größe des Ueberschusses der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureabgabe (oder umgekehrt), ohne über die absoluten Werte eines jeden der beiden Faktoren Aufschluß zu erteilen. Es war jedoch notwendig, wenigstens annähernd die Größe des Sauerstoffverbrauches kennen zu lernen, um ein Urteil über die Genauigkeit der Methode gewinnen zu können. Zu diesem Zwecke stellte ich eine Reihe von Versuchen mit dem zuerst erwähnten modifizierten THUNBERGschen Apparate an, der es gestattete, Kalilauge auf den Boden der Fläschchen zu gießen, und so die Kohlensäure zur Absorption zu bringen. Auf diese Weise wurde die Größe des Sauerstoffverbrauches des ausgeschnittenen Rückenmarks in einer Sauerstoffatmosphäre im Verlaufe einer Stunde bestimmt. Nach Ablauf dieser Zeit wurde, um die Absorption möglichst vollkommen zu gestalten, der Apparat einige Male behutsam hin und her geschwenkt, wobei natürlich jede Berührung der Kalilauge mit dem Rückenmark sorgfältig vermieden werden mußte. Auf diese Weise ergab sich bei einer Temperatur von 16—18° C in 5 Versuchen die Sauerstoffzehrung 4mal zu 5, und einmal zu über 4 Teilstrichen. Da, wie früher auseinandergesetzt, der Apparat bloß die Hälfte der wirklichen Volumänderung anzeigt, und 1 Teilstrich des bei diesen Versuchen verwendeten Apparates nicht ganz 2,2 cmm (genau 2,178) entsprach, so würde daraus ein Sauerstoffverbrauch des Rücken-

marks von etwa 21 cmm pro Stunde resultieren, ein Wert, der wegen der nicht zu vermeidenden Unvollständigkeit der Kohlensäureabsorption eher zu klein als zu groß ist[1]).

Wie verhält sich nun die Atmung des isolierten Rückenmarks, wenn keinerlei Absorption von Kohlensäure erfolgt? Es zeigt sich, daß auch dann regelmäßig ein Wandern des Indextropfens nach dem Organ hin erfolgt, die Sauerstoffaufnahme also, wie ja zu erwarten, die Kohlensäureausscheidung etwas übertrifft. Normalerweise ist also der respiratorische Quotient kleiner als 1, und es besteht ein gewisser Ueberschuß der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureabgabe. Dieser „Sauerstoffüberschuß“ — wie wir ihn der Kürze halber nennen wollen — ist es, welcher durch den Apparat gemessen wird.

Die nächste Aufgabe bestand nun darin, festzustellen, ob dieser Sauerstoffüberschuß innerhalb der für die Versuche erforderlichen Zeit eine hinreichende Konstanz aufweist. Hierbei trat nun eine höchst merkwürdige Fehlerquelle zu tage, die mich nach Ausführung einer großen Zahl von Versuchen nötigte, die Untersuchung noch einmal von vorne zu beginnen.

Wenn man das ausgeschnittene Rückenmark in den Apparat bringt, dann Sauerstoff durchleitet und nun von Stunde zu Stunde die Größe des Sauerstoffüberschusses abliest, so beobachtet man regelmäßig, daß dieser in der ersten Stunde kleiner ist, und sich dann viele Stunden hindurch ziemlich konstant erhält. Ich bezog diese anfängliche Verminderung des Sauerstoffüberschusses auf das Trauma der Operation, von dem das Präparat sich erst erholen mußte, oder auf eine leichte, während der Präparation eintretende Erstickung, in welcher letzteren Annahme ich noch bestärkt wurde, als ich ein ganz analoges Verhalten bei der Erholung nach vorangegangener Erstickung beobachtete. Zu meinem Erstaunen entdeckte ich aber, daß die gleiche Erscheinung auch dann auftrat, wenn die das Rückenmark umgebende Sauerstoffatmosphäre einfach gewechselt

1) Eine Gewichtsbestimmung des Rückenmarks hatte ich in diesen Versuchen leider nicht ausgeführt, doch ergab sich aus einer größeren Zahl von Wägungen das Gewicht des isolierten Rückenmarks meist zu 70—80 mg. Daraus würde sich der Sauerstoffverbrauch pro Stunde und Gramm zu 260—300 cmm berechnen. Da der Sauerstoffverbrauch des Gesamtorganismus des Frosches nach den Angaben von Regnault und Reiset (a. a. O.) bei der gleichen Temperatur etwa 45—70 cmm pro Gramm und Stunde beträgt, ist der des Rückenmarks etwa 5mal so groß, gewiß der schlagendste Beweis für die große Bedeutung des Sauerstoffs für die Nervenzentren.

wurde, ohne daß irgendwelche Erstickung oder sonstige Schädigung des Präparates vorangegangen war. Keiner dieser Faktoren also, sondern einfach der Wechsel des Gasinhaltes war es, der diese Erscheinung bedingte. Es ist mir trotz zahlloser Bemühungen nicht gelungen, diese rätselhafte Fehlerquelle zu beseitigen, oder auch nur ihre Ursache aufzufinden und festzustellen, ob es sich hierbei um ein physiologisches Phänomen handelt, oder — was ich für wahrscheinlicher halte — um einen rein physikalischen Vorgang, der der normalen Volumänderung entgegenwirkt, der aber durch die Anwesenheit des Präparates bedingt sein muß, da es nicht möglich war, auf irgendwelchem Wege eine analoge Erscheinung am leeren Apparate zu erzielen. Alle Versuche einer Erklärung durch Verschiedenheiten der Dampfspannung, durch eine bei der Gasdurchleitung eintretende Abkühlung oder dergleichen, schlugen fehl. Die Erscheinung war zu beobachten, gleichgültig ob das Wechseln des Gases durch rasches oder langsames Durchleiten bewirkt wurde, ja sie war überhaupt nicht an eine Durchleitung, sondern eben lediglich an den Wechsel des vorhandenen Gases geknüpft, denn sie trat auch dann auf, wenn dieser Wechsel in der Weise erfolgte, daß der Sauerstoff erst durch Kochsalzlösung und diese dann durch frischen Sauerstoff verdrängt wurde, eine Gasdurchleitung also überhaupt nicht stattfand.

Diese seltsame, nicht zu beseitigende Fehlerquelle, welche in eindringlicher Weise zeigt, wie große Vorsicht bei Ausführung derartig heikler Versuche erforderlich ist, lehrt, daß die von dem Apparat gegebenen Werte keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben können. Dies war für unsere Zwecke belanglos; denn da weder die Sauerstoffaufnahme noch die Kohlensäureabgabe ihrem absoluten Werte nach bekannt war, so bot es auch kein Interesse, den absoluten Wert des Sauerstoffüberschusses genau zu kennen. Worauf es hingegen ankam, und was eine unentbehrliche Bedingung für die Ausführbarkeit der geplanten Versuche darstellte, das war, genau miteinander vergleichbare Werte zu erhalten. Da von einem Wechseln des Gasinhaltes bei den Erstickungsversuchen natürlich unmöglich Abstand genommen werden konnte, so bediente ich mich zur Erreichung des genannten Zieles eines einfachen Kunstgriffes: An die stets in gleichen Zeitabständen erfolgenden Ablesungen wurde regelmäßig eine Erneuerung der Atmosphäre angeschlossen. Um also z. B. das Verhalten des Sauerstoffüberschusses unter normalen Bedingungen zu untersuchen, wurde alle 2 Stunden frischer Sauerstoff durch den Apparat geleitet und die Ablesung der Volumänderung immer am Ende dieser 2-stündigen

Periode vorgenommen. Ebenso erfolgte auch in den Erstickungsversuchen Gasdurchleitung und Ablesung vor und nach der Erstickung in stets gleichen Intervallen. Auf diese Weise wurde offenbar der durch den Wechsel der Atmosphäre bedingte Fehler eliminiert, da er jedesmal in gleicher Weise auftreten mußte. In der Tat gelang es bei diesem Verfahren, hinlänglich übereinstimmende Werte zu erzielen.

Die Größe des Sauerstoffüberschusses in einer 2-stündigen Periode beträgt bei dem in einer Sauerstoffatmosphäre befindlichen Rückenmark im allgemeinen 1—2 Teilstriche [1]). Die folgende Tabelle 1 gibt die sechs in der beschriebenen Weise angestellten Versuche über die Größe des Sauerstoffüberschusses in einer Sauerstoffatmosphäre während 2-stündiger Perioden. Es wurde bereits früher bemerkt, daß Volumänderungen von $^1/_3$ Teilstrich noch gut zu schätzen waren, daß aber noch viel kleinere Verschiebungen des Indextröpfchens wahrgenommen, wenn auch ihrem absoluten Wert nach nicht genau bestimmt werden konnten. Um nun auch solche Verschiebungen bei der Ablesung zu berücksichtigen, sind überall dort, wo die Meniscuskuppe des Tröpfchens nicht genau einem Drittel eines Teilstriches entsprach, die beiden Grenzwerte, zwischen denen die Stellung eingeschlossen war, angegeben; also z. B. 1—$1^1/_3$ u. s. w. Die einzelnen Versuche sind durch die Buchstaben A, B, etc., die aufeinanderfolgenden 2-stündigen Perioden durch die Zahlen 1, 2 etc. bezeichnet. Unter t sind die Grenzwerte der während der Versuche beobachteten Temperaturschwankungen des Wasserbades angegeben.

Tabelle 1.

	1	2	3	4	5	t
A	$1^1/_3$—$1^2/_3$	1 —$1^1/_3$	1	—	—	16,5—17,0
B	$1^1/_3$—$1^2/_3$	$1^1/_3$—$1^2/_3$	$1^1/_3$—$1^2/_3$	—	—	17,4—18,0
C	1 —$1^1/_3$	$1^1/_3$	1	$^2/_3$—1	—	15,2—16,2
D	$1^1/_3$—$1^2/_3$	$1^2/_3$—2	$1^2/_3$—2	$1^2/_3$—2	—	16,2—17,0
E	$1^1/_3$—$1^2/_3$	1 —$1^1/_3$	1	1	—	16,8—17,6
F	$1^1/_3$	$1^1/_3$—$1^2/_3$	$1^2/_3$—2	$1^2/_3$	$1^2/_3$—2	16,7—18,0

1) Da es, wie schon erwähnt, bei den Versuchen lediglich auf vergleichende Bestimmungen ankommt, so erscheint eine Umrechnung in die absoluten Werte zwecklos.

Bei dem früher beobachteten Sauerstoffverbrauch von ca. 5 Teilstrichen pro Stunde, also 10 Teilstrichen in 2 Stunden, würde der obige Sauerstoffüberschuß einem respiratorischen Quotienten von $\frac{10-2}{10}$ bis $\frac{10-1}{10}$, d. i. von 0,8—0,9 entsprechen.

Diese Versuche versetzen uns nun in die Lage, die relative Genauigkeit der Methode, oder richtiger gesagt, die maximale Fehlergrenze festzustellen. Machen wir nämlich die für uns ungünstigste Annahme, daß alle im Verlaufe eines Versuches beobachteten Schwankungen des Sauerstoffüberschusses nicht durch physiologische Bedingungen, sondern ausschließlich durch Fehler der Methodik herbeigeführt sind, so würde sich die Größe des möglichen Fehlers zu $^1/_8$—$^2/_8$ Teilstrichen ergeben, welch letzterer Grenzwert jedoch in keinem der angeführten (und auch der später noch anzuführenden) Versuche erreicht wurde. Danach können wir die obere Fehlergrenze zu etwa $^1/_2$ Teilstrich annehmen.

Dieser Fehler erscheint auf den ersten Blick sehr bedeutend, beträgt er doch etwa 25—50 Proz. der gemessenen Größe. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß es sich hier um direkte Messung einer Differenz handelt, die bei allen anderen Methoden nur durch Subtraktion zweier Werte gewonnen werden kann, von denen jeder besonderen Fehlerquellen unterworfen ist[1])!

Bedenkt man, daß dem Maximalfehler von $^1/_2$ Teilstrich ein absoluter Wert von 1 Teilstrich = 2,1 cmm entspricht, so erscheint es wohl als ausgeschlossen, daß eine auch nur annähernd gleiche Genauigkeit zur Zeit mit irgend einer anderen Methode erzielt werden könnte, und sei es auch diejenige der mikrorespirometrischen Absorptionsanalyse THUNBERGS[2]). Denn hierbei müssen durch das mehrmalige Ueberführen der Gase in das Absorptionsgefäß und durch die damit verbundenen Aenderungen der Dampfspannung, ferner durch Unvollkommenheit der Absorption, durch geringe Verschiedenheiten zwischen dem Gasgehalt der Absorptionsflüssigkeit und der Zusammensetzung des zu analysierenden Gemisches u. s. w. Fehlerquellen von viel beträchtlicherer Größe erwachsen, und THUNBERG bemerkt selbst, daß die Ungleichmäßigkeiten der in seinen Versuchen

---

1) Da diese Fehler sich für die Differenz unter Umständen summieren können, so müßte man, um die Fehlergrenze des obigen Verfahrens entsprechend den sonstigen analytischen Methoden zu berechnen, den gefundenen Wert nicht auf die Differenz, sondern auf die Summe der Werte der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe beziehen. Diese beträgt für 2 Stunden beiläufig $(2\times5)+(2\times5)-2=18$; daraus würde sich der Maximalfehler zu $\frac{\frac{1}{2}\times100}{18}=2{,}8$ Proz. berechnen, wie ausdrücklich betont, für vergleichende Bestimmungen, da die Größe des absoluten Fehlers einer Berechnung nicht zugänglich ist.

2) T. THUNBERG, Ein Mikrorespirometer. Skand. Arch., Bd. 17, 1905, p. 74.

gewonnenen Werte wohl kaum durch physiologische Schwankungen allein erklärbar sein dürften [1]).

War also die von uns verwendete Methode sicherlich die genaueste, die uns zur Zeit zur Verfügung stand, so lehrt eine einfache Ueberlegung, daß sie auch einen für den beabsichtigten Zweck ausreichenden Grad von Genauigkeit aufwies. Denn bei einem Sauerstoffverbrauch von etwa 21 cmm in der Stunde würde der Maximalfehler von 2,1 cmm dem Sauerstoffverbrauch von 6 Minuten entsprechen. Würde also unter den gleich zu erörternden Bedingungen nur soviel Sauerstoff aufgespeichert, als dem normalen Sauerstoffverbrauch von etwa 8 Minuten entspricht, so könnte dies selbst unter den ungünstigsten Bedingungen der Beobachtung nicht entgehen.

Jetzt, nachdem wir die Erscheinungen der normalen Atmung und die Bedingungen der Erstickung und Erholung des isolierten Rückenmarks kennen gelernt und uns von der Brauchbarkeit unserer Methode überzeugt haben, können wir an die Lösung des Problems der Sauerstoffspeicherung herangehen auf Grund der folgenden Ueberlegung:

Wenn die Nervenzentren über eine gewisse Sauerstoffreserve verfügen, auf deren Kosten sie bei Ausschluß oder bei Unzulänglichkeit der äußeren Sauerstoffzufuhr leben, dann muß während der Erstickung eine Leerung dieser „Sauerstoffdepots" eintreten. Bei neuerlicher Sauerstoffzufuhr nach vorangegangener Erstickung muß daher eine Mehraufnahme eines gewissen Sauerstoffquantums erfolgen, welches nicht zur Bildung von Kohlensäure, sondern zum Ersatz der mehr oder minder vollständig aufgezehrten Sauerstoffreserve verwendet wird und daher bei der Untersuchung des Gaswechsels als reiner Ueberschuß der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureausscheidung zutage treten muß.

1) In der Tat finden sich z. B. in Versuchen Thunbergs an ausgeschnittenen Froschmuskeln unter den gleichen physiologischen Bedingungen Schwankungen der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe von 10 Proz. und darüber, und Aenderungen des Sauerstoffüberschusses um das 2—3-fache des eigenen Wertes. (Den isolerade grodmuskelns gasutbyte i dess beroende af olika temperaturer S. 5, Upsala Läkareförenings Förhandlingar, Bd. 9, Häft 2 og 3.)

Der normalerweise vorhandene Sauerstoffüberschuß muß also nach vorangegangener Erstickung eine Steigerung erfahren, deren Größe der Menge des aufgespeicherten Sauerstoffs entspricht.

Der Untersuchung dieser Verhältnisse galten die folgenden Versuche.

IV. Der respiratorische Gaswechsel vor und nach der Erstickung. Deutung der Versuchsergebnisse.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß zunächst die Größe des Sauerstoffüberschusses in einer Sauerstoffatmosphäre festgestellt, dann die Erstickung (in Stickstoff oder Luft) vorgenommen und hierauf wieder der Sauerstoffüberschuß nach Zufuhr von Sauerstoff untersucht wurde.

Bezüglich der speziellen Technik der Versuche ist nur wenig mehr hinzuzufügen. Der Sauerstoff[1]) wurde direkt aus der Bombe durch eine Waschflasche mit Kalilauge und eine zweite mit destilliertem Wasser, der nach dem Verfahren von H. v. BAEYER[2]) gereinigte Stickstoff[3]) aus einem Glasgasometer durch eine mit der Reinigungsflüssigkeit und durch eine mit sauerstofffreiem destillierten Wasser gefüllte Waschflasche zum Apparat geleitet.

Um festzustellen, welche Zeit zum Wechseln des Gasgehaltes erforderlich ist, bediente ich mich des folgenden Verfahrens: Durch das eine der vorher mit Sauerstoff gefüllten Fläschchen des Mikrorespirometers wurde ein starker Stickstoffstrom geleitet. Nach Ablauf einer gewissen Zeit wurde das ausströmende Gas in einem mit Wasser gefüllten Reagenzglas aufgefangen und durch Einführen einer gut wirksamen Phosphorkugel auf seinen Sauerstoffgehalt geprüft. Es zeigte sich, daß nach einer Durchleitung von 3 Sekunden Dauer nur sehr spärlich, nach 5 Sekunden auch nicht die leiseste Spur einer Rauchentwickelung mehr zu beobachten war. Auf Grund dieser Versuche wurde zum Wechseln der Gase jedesmal ein starker Gasstrom von etwa 10 Sekunden Dauer durchgeleitet.

Die den Indextropfen enthaltende Kapillare konnte nicht mit Stickstoff gefüllt werden. Um die Erstickung also in völlig reinem Stickstoff vorzunehmen, hätte auch die Kommunikation des Fläsch-

1) Bezogen von der „Sauerstoffzentrale L. Schmidt & Co." in Hamburg.

2) H. v. BAEYER, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Ztschr. f. allgem. Physiol., Bd. 2, 1903, p. 169.

3) Bezogen von den „Vereinigten Sauerstoffwerken" in Berlin.

chens mit der Kapillare aufgehoben werden müssen. Da ich jedoch die Wanderung des Index auch während der Erstickung beobachten wollte, so beschränkte ich mich darauf, die Kapillare durch mehrmaliges Verschieben des Tröpfchens mit atmosphärischer Luft zu füllen. Die Verunreinigung des Stickstoffs, welche nach Herstellung der Verbindung zwischen der Kapillare und dem Fläschchen in letzterem durch Beimengung der in der Kapillare enthaltenen Luft herbeigeführt werden konnte, war sehr geringfügig: Das Volumen des Fläschchens betrug etwa 3100 cmm, von denen etwa 100 cmm für das Volumen des Rückenmarks in Abzug zu bringen sind; das Volumen der auf der einen Seite des Indextröpfchens befindlichen Kapillarhälfte betrug etwa 120 cmm, von denen bei Füllung mit Luft etwa 25 cmm auf Sauerstoff entfielen. Nach Herstellung der Kommunikation und erfolgtem Ausgleich war der Sauerstoffgehalt der Gasmischung mithin etwa gleich $\frac{100 \times 25}{3000 + 120} = 0{,}8$ Proz. Da, wie wir früher gesehen haben, selbst ein Sauerstoffgehalt von mehr als 2 Proz. die Erstickungszeit im Durchschnitt nur um etwa 20 Minuten verlängert, so kann diesem geringen Sauerstoffgehalt nur eine Verlängerung der Erstickungszeit von wenigen Minuten entsprechen.

In der folgenden Tabelle 2 sind die Erstickungsversuche in Stickstoff, und in Tabelle 3 die Versuche in Luft zusammengestellt. Während der Erstickung nimmt die Größe des Sauerstoffüberschusses natürlich ab und macht in einer Stickstoffatmosphäre einem Kohlensäureüberschuß Platz, da die Kohlensäureausscheidung auch nach Aufhören der Sauerstoffzufuhr zunächst noch weiter geht. Doch betrug der größte Wert der Kohlensäureausscheidung während der ganzen Erstickungszeit 3 Teilstriche, und man konnte beobachten, daß die Schnelligkeit, mit welcher der Indextropfen sich von dem Präparate entfernte, d. h. also die Größe der Kohlensäureabgabe, rasch abnahm. Die Messung des Sauerstoffüberschusses erfolgte wieder in zweistündigen Perioden.

Tabelle 2.

	Sauerstoffüberschuß vor der Erstickung		Dauer der Erstickung in Minuten	Sauerstoffüberschuß nach der Erstickung			t
A	—	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	50	1 —$1\frac{1}{3}$	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	19,2—19,4
B	1—$1\frac{1}{3}$	1	70	$\frac{2}{3}$—1	$\frac{2}{3}$—1	—	16,0—16,4
C	—	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	90	1 —$1\frac{1}{3}$	1 —$1\frac{1}{3}$	—	15,8—16,7
D	—	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	110	1 —$1\frac{1}{3}$	1 —$1\frac{1}{3}$	—	16,4—16,8
E	—	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	120	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	1 —$1\frac{1}{3}$	—	15,3—16,6
F	—	$2\frac{1}{3}$—$2\frac{2}{3}$	140	$1\frac{1}{3}$—$1\frac{2}{3}$	1 —$1\frac{1}{3}$	—	17,4—17,8

Tabelle 3.

	Sauerstoffüberschuß vor der Erstickung	Sauerstoffüberschuß in Luft		Dauer des Aufenthaltes in Luft	Sauerstoffüberschuß nach der Erstickung	t
G	2/3—1	1/3—2/3	0	4 1/4 h	1	15,0—17,0
H	1 2/3—2	negativ	negativ	4 1/4 h	1 2/3—2	19,3—20,2

Die Beobachtung des Gaswechsels während des Verweilens in Luft lehrt, daß die Untersuchung der Atmung ein viel feineres Reagens der Stoffwechselbedingungen darstellt als jene der Erregbarkeit. Denn ich habe früher bemerkt, daß die Erregbarkeit des völlig isolierten Rückenmarks in Luft, ja sogar in nur 10-proz. Sauerstoff viele Stunden anscheinend normal erhalten bleibt. Die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels hingegen lehrt sogleich, daß hier die Bedingungen der Asphyxie herrschen, denn der Sauerstoffüberschuß sinkt im ersten Versuch (G) bis auf 0 und wird im zweiten Versuche (H) sogar negativ (vermutlich wegen der höheren Temperatur), d. h. die Kohlensäureabgabe überwiegt hier die Sauerstoffaufnahme.

Im übrigen möchte ich diesen Versuchen mit Lufterstickung eben wegen der Unvollständigkeit der Erstickung keine so große Bedeutung beimessen und hier noch zwei Versuche anführen, die nicht am völlig isolierten, sondern an dem nur von der Dorsalseite her freigelegten, im übrigen aber im Wirbelkanal belassenen Rückenmark (Präparat nach BAGLIONI) ausgeführt wurden, welches, wie früher erörtert, wegen der schlechteren Diffusionsbedingungen in Luft in einem Zeitraume von etwa 3 Stunden völlig erstickt. Bei diesen Präparaten kam zu der Atmung des Rückenmarks noch jene der Wirbelsäule und der dem untersten Teile derselben anhaftenden Muskelpartikeln hinzu. In der Tat war der Wert des Sauerstoffüberschusses unter normalen Bedingungen hier etwas größer. Der Sauerstoffüberschuß ist in dem ersten Versuche (I) in zweistündigen, in dem zweiten Versuche (K) aber in dreistündigen Perioden angegeben[1]).

Tabelle 4.

	Sauerstoffüberschuß vor der Erstickung	Dauer der Erstickung in Minuten	Sauerstoffüberschuß nach der Erstickung	t
I	2—2 1/3	165	2 —2 1/3	16,2—17,4
K	3—3 1/3	200	3 1/3—3 2/3	15,0—16,4

1) Diese Versuche sind mit dem älteren, etwas größeren Apparate ausgeführt, mit welchem auch die Bestimmungen des Sauerstoffver-

Außer diesen beiden Versuchen habe ich noch eine größere Anzahl Erstickungsversuche mit dem BAGLIONIschen Präparate, in Luft sowohl wie in Stickstoff, ausgeführt, ehe ich gefunden hatte, daß die Isolierung des Rückenmarks noch weiter geführt werden kann, als BAGLIONI dies tat. Damals kannte ich jedoch noch nicht die Fehlerquelle, die durch das Wechseln der Atmosphäre bedingt wird, und erhielt daher keine völlig vergleichbaren Resultate [1]. Aus diesem Grunde sowohl, wie auch deshalb, weil die Versuche durch die Komplikation mit der Atmung der Wirbelsäule nicht so rein erscheinen, will ich von ihrer Wiedergabe Abstand nehmen. Ihre Ergebnisse stehen im Prinzip mit jenen der vorangehenden völlig in Einklang.

Ueberblicken wir nun die Gesamtheit der Versuche, so finden wir eine Uebereinstimmung, wie sie vollkommener gar nicht gedacht werden kann: Der Sauerstoffüberschuß steigt nach vorangegangener Erstickung niemals über die Norm. Er zeigt entweder denselben Wert wie vorher oder (vermutlich wegen der mit der Erstickung verbundenen Schädigung) eine leichte Herabsetzung desselben. [Nur in dem Versuch F (Tabelle 2) erreicht diese Verminderung einen auffälligen Wert. Bei diesem Versuche, bei welchem das Rückenmark eines größeren Frosches Verwendung fand als in den übrigen Versuchen, wies der Sauerstoffüberschuß vor der Erstickung einen ungewöhnlich großen Wert auf und blieb nach der Erstickung — wohl wegen der übermäßigen Dauer derselben — beträchtlich hinter diesem zurück.]

Ehe wir aber die Schlußfolgerungen aus diesem Versuchsergebnis ziehen, wollen wir noch einige Einwände erörtern, die sich gegen seine Beweiskraft anführen ließen.

Bei Besprechung der Versuchstechnik wurde erwähnt, daß nach dem Eintauchen des Apparates ins Wasserbad etwa 3 Minuten erforderlich sind, um einen derartigen Ausgleich der Temperatur zu bewirken, daß keine merkliche Verschiebung des Tropfens mehr durch ungleichmäßige Erwärmung oder Abkühlung der beiden Apparathälften auftritt. Nimmt man hierzu noch die Zeit, welche die mit der Gasdurchleitung verbundenen Manipulationen erfordern, so erhält man ungefähr 5 Minuten, welche der Beobachtung entgehen. Man könnte also einwenden, daß die Sauerstoffspeicherung bereits in diesen

brauches vorgenommen wurden. Die Verhältnisse sind im übrigen völlig analog jenen des anderen Apparates.

1) Bei den beiden oben wiedergegebenen Versuchen ließen sich zufällig Werte für gleiche Zeitperioden zusammenstellen.

ersten Momenten erfolge. Die Haltlosigkeit eines derartigen Einwandes aber ergibt sich wohl schon aus der einfachen Ueberlegung, daß dann gar nicht einzusehen wäre, warum die Erholung des erstickten Rückenmarks in unseren Versuchen 1—2 Stunden beansprucht, wenn die ganze Sauerstoffspeicherung bereits in den ersten Minuten erledigt ist. Um mich aber direkt zu überzeugen, daß auch in den ersten Minuten keine auffälligen Veränderungen vor sich gehen, habe ich in zwei Versuchen (C und D) die Verschiebung des Indextropfens bereits von Beginn der zweiten Minute an verfolgt. Wenn man die Einstellung nämlich bereits nach Ablauf einer Minute, statt erst nach 3 Minuten vornimmt, so ist zwar der Ausgleich der Temperatur meist noch nicht ganz vollkommen erfolgt, doch sind die noch auftretenden Verschiebungen sehr geringfügig. Ich habe daher in diesen beiden Versuchen bereits 1 Minute nach Durchleitung des Sauerstoffs zunächst eine provisorische Einstellung vorgenommen. Wie zu erwarten, trat keinerlei auffällige Verschiebung des Tropfens ein.

Gewichtiger als die Annahme einer Sauerstoffspeicherung in den ersten Minuten erschien der Einwand, daß unter den Bedingungen, unter welchen unsere Versuche angestellt wurden, eine Sauerstoffspeicherung überhaupt nicht erfolgen könne, weil bei diesem Verfahren, bei welchem die Sauerstoffversorgung des Rückenmarks lediglich durch die Diffusion von außen her bewirkt wird, die Diffusionsgeschwindigkeit zwar groß genug ist, um die Erregbarkeit zu erhalten, nicht aber, um die Anlegung einer Sauerstoffreserve zu ermöglichen. Dieser Einwand wird jedoch durch die Tatsache entkräftet, daß die bloße Sauerstoffzufuhr nicht nur die Erregbarkeit des erstickten Rückenmarks wieder herstellt, sondern ihm auch die Fähigkeit verleiht, bei einer zweiten Sauerstoffentziehung von neuem geraume Zeit seine Erregbarkeit zu bewahren. In einer Reihe von Versuchen, die wegen ihrer Bedeutung für die Auffassung des Mechanismus der Sauerstoffatmung weiter unten noch ausführlich erörtert werden sollen, konnte ich feststellen, daß das nach Eintritt völliger Erstickung durch Sauerstoffzufuhr wieder belebte Rückenmark nach einem mehrstündigen Aufenthalte in einer Sauerstoffatmosphäre die Fähigkeit erlangt hat, bei vollkommener Entziehung des Sauerstoffs wieder etwa 1 Stunde hindurch erregbar zu bleiben. Würde also, wie dies die Sauerstoffspeicherungstheorie annimmt, die Erregbarkeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre durch den aufgespeicherten Sauerstoff erhalten werden, so hätte eine den Sauerstoffbedarf einer Stunde deckende Sauerstoffspeicherung erfolgt sein müssen. Damit erscheint auch dieser Einwand widerlegt.

Ein dritter Einwand könnte vielleicht auf Grund der folgenden Ueberlegung konstruiert werden: Bei Sauerstoffzufuhr nach vorangegangener Erstickung wird die Sauerstoffzehrung nicht sogleich in allen Schichten des Rückenmarks einsetzen, weil der Sauerstoff erst durch Diffusion in das Innere hineingelangen muß. Nun geht, wie wir gesehen haben, die Kohlensäureabgabe auch bei Fehlen äußeren Sauerstoffs weiter (wenn auch in vermindertem Maße), und so wäre es bei sehr langsamem Vordringen des Sauerstoffs denkbar, daß nach erfolgter Sauerstoffzufuhr zu einer Zeit, in welcher die äußeren Schichten des Rückenmarks Sauerstoff aufspeichern, die inneren noch keinen Sauerstoff aufnehmen, sondern lediglich Kohlensäure produzieren; auf diese Weise aber könnte die Vergrößerung des Sauerstoffüberschusses in den äußeren Schichten durch einen Kohlensäureüberschuß in den inneren Schichten mehr oder minder kompensiert werden und brauchte daher nicht in einer entsprechenden Verschiebung des Tropfens zum Ausdruck zu kommen. So könnte eine wenn auch wohl nur geringe Sauerstoffspeicherung der Beobachtung entgehen.

Die Voraussetzung, mit welcher dieser Einwand steht und fällt, wäre eine außerordentliche Langsamkeit der Sauerstoffdiffusion, eine Annahme, zu deren Gunsten sich die langsame Wiederkehr der Erregbarkeit des erstickten Rückenmarks ins Feld führen ließe.

Allein eine nähere Betrachtung ergibt die völlige Unhaltbarkeit einer solchen Annahme. Daß zunächst die lange Dauer der Erholungszeit nicht auf der Langsamkeit der Sauerstoffdiffusion beruht, erhellt schon aus der großen Ungleichheit der zur Erholung erforderlichen Zeit; da die Dicke des Rückenmarks doch keine so bedeutenden Schwankungen aufweist, wäre es nicht verständlich, warum die Diffusion des Sauerstoffs in die inneren Schichten das eine Mal eine halbe, das andere Mal aber 2 Stunden in Anspruch nehmen sollte. Auch müßte die Erholung des Baglionischen Präparates, bei welchem der Sauerstoff bloß von der Dorsalseite her Zutritt besitzt, viel längere Zeit beanspruchen als die Erholung des völlig isolierten Rückenmarks, was keineswegs zutrifft. Die annähernde Kenntnis des Sauerstoffverbrauchs des isolierten Rückenmarks versetzt uns aber direkt in die Lage, das Minimum der Diffusionsgeschwindigkeit, welche dem Sauerstoff zukommen muß, ungefähr zu berechnen.

Wir können wohl annehmen, daß die Sauerstoffversorgung des Rückenmarks in einer Sauerstoffatmosphäre eine ausreichende ist, daß also in der Zeiteinheit ebensoviel Sauerstoff aufgenommen wie verbraucht wird, und die in einem gegebenen Moment im Rücken-

mark enthaltene Sauerstoffmenge konstant bleibt. Das Volumen des isolierten Rückenmarks beträgt weniger als 100 cmm, von denen etwa 70—80 Proz. auf Wasser entfallen werden. Da eine Salzlösung weniger Sauerstoff absorbiert als destilliertes Wasser, da ferner im Innern des Rückenmarks ein erheblich geringerer Sauerstoffdruck herrschen muß als an der Oberfläche, so kann bei einem Absorptionskoëffizienten von etwa $^1/_{34}$ die Menge des in der Zellflüssigkeit gelösten Sauerstoffs höchstens 2 cmm betragen. Würde die Sauerstoffzufuhr in einem gegebenen Momente aufhören, so müßte also — bei einem Sauerstoffverbrauch von über 20 cmm in der Stunde — der absorbierte Sauerstoff in längstens 6 Minuten aufgezehrt sein. In der gleichen Zeit also muß offenbar unter normalen Verhältnissen der von außen aufgenommene Sauerstoff bis in die innersten Schichten eingedrungen sein, wenn nicht die Bedingungen der Asphyxie eintreten sollen; d. h. die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs in einer Sauerstoffatmosphäre muß so groß sein, daß der Sauerstoff in längstens 6 Minuten bis in das Innere des Rückenmarks gelangt.

Den direkten Beweis für die Richtigkeit dieser Deduktion verdanke ich einem glücklichen Zufall, nämlich der Beobachtung eines Rückenmarks, welches seltsamerweise „die Fähigkeit zu anaërobem Leben“ fast völlig eingebüßt hatte. Ich komme auf diesen Versuch später noch zurück und will hier bloß erwähnen, daß bei der dritten an diesem Präparate vorgenommenen Erstickung nach 5 Minuten währendem Aufenthalt in Stickstoff bereits völlige Reaktionslosigkeit eingetreten war; nach Zufuhr von Sauerstoff kehrte die Erregbarkeit nach 3 Minuten wieder zurück! Dieser Versuch ist wohl ein drastischer Beweis dafür, daß die Länge der Erholungszeit mit der Diffusion des Sauerstoffs nichts zu tun hat, daß diese vielmehr nur wenige Minuten beansprucht. Damit aber dürfte auch dieser Einwand erledigt sein. Einen weiteren habe ich nicht gefunden [1]).

---

1) Noch auf zwei Momente möchte ich hier hinweisen: a) Der Wechsel der das Rückenmark umgebenden Atmosphäre muß selbstverständlich auch einen Austausch der in der Zellflüssigkeit gelösten Gase bewirken. So muß also z. B. beim Uebergang von der Stickstoff- zur Sauerstoffatmosphäre eine Abgabe von Stickstoff und dafür eine (von dem Sauerstoffverbrauch unabhängige) Aufnahme von Sauerstoff erfolgen. Da nun der Absorptionskoëffizient für Sauerstoff ungefähr doppelt so groß ist als der für Stickstoff, so müßte mehr Sauerstoff aufgenommen werden, als Stickstoff abgegeben wird.

b) Wenn irgendwelche Blutreste im Präparate zurückgeblieben sind, dann werden auch diese, da sie während der Erstickung reduziert

Und so ergibt sich aus den vorangehenden Versuchen, wie ich glaube, mit zwingender Logik, die Schlußfolgerung: eine Sauerstoffspeicherung in den Nervenzentren findet nicht statt.

Diese Erkenntnis bedeutet nicht bloß eine Widerlegung der Sauerstoffdepothypothese im engeren Sinne, sondern, wie wir gleich sehen werden, eine Widerlegung der Theorie vom intramolekularen Sauerstoff.

Wir wollen bei unserer Betrachtung nicht von dem frisch aus dem Körper ausgeschnittenen Rückenmark ausgehen, welches noch über einen Sauerstoffvorrat besonderer Art verfügen könnte; wir wollen ausgehen von dem durch Erstickung gänzlich reaktionslos gewordenen, seines Sauerstoffvorrates also zweifellos völlig beraubten Rückenmark. Wir führen ihm neuen Sauerstoff zu. Durch diesen Sauerstoff, von welchem, wie wir jetzt wissen, nichts aufgespeichert, nichts zurückgehalten wird, gewinnt das Rückenmark seine frühere Erregbarkeit wieder; aber noch mehr: nach einem 4—5-stündigen Aufenthalt in der Sauerstoffatmosphäre vermag es, wie schon erwähnt, aufs neue geraume Zeit ohne jegliche Zufuhr freien Sauerstoffs zu leben. Ich habe, um ganz sicher zu gehen, solche Versuche unter besonderen Vorsichtsmaßregeln ausgeführt: Der Sauerstoff des Gefäßes, in welchem das Rückenmark hing, wurde durch Kochsalzlösung und diese durch reinen Stickstoff verdrängt. In einem Kontrollversuch wurde in einem Reagenzglase der gleiche Stickstoff über der gleichen Kochsalzlösung aufgefangen; dann wurde in das Reagenzglas eine gut wirksame Phosphorkugel eingeführt. Es trat keine Spur einer Rauchentwickelung, kein Leuchten im Dunkeln auf. Nach Ablauf einer Stunde etwa waren die letzten Reflexbewegungen am Präparate auslösbar. Im Kontrollversuche war das Reagenzglas, in welchem die Phosphorkugel belassen worden war, vollkommen durchsichtig geblieben und im Dunkeln war kein Leuchten wahrnehmbar. In einer völlig sauerstofffreien Atmosphäre also war das Rückenmark, das seines etwaigen Sauerstoffvorrates durch die Erstickung beraubt worden war, und das keinen Sauerstoff aufgespeichert hatte, über eine Stunde erregbar geblieben. Ich habe diese Versuche mehrfach wiederholt und die zweite Erstickung meist 45 bis

---

worden sein müssen, bei Sauerstoffzufuhr eine gewisse Sauerstoffmenge binden können, welcher keine Kohlensäureabgabe entspricht.

Beide Momente könnten also, sofern sie überhaupt einen merklichen Wert erlangen, nur im Sinne einer Sauerstoffspeicherung wirken.

70 Minuten dauern sehen. Besonders drastisch ist der folgende Versuch, dessen Protokoll ich hier ausführlich wiedergeben will:

9. III. 1906. Von einem mittelgroßen Frosche wird das Reflexpräparat in der gewöhnlichen, früher beschriebenen Weise unter völliger Isolierung des Rückenmarks hergestellt. Die Präparation dauert 15 Minuten. Dann wird das sehr gut reagierende Präparat vormittags um 11 Uhr in Stickstoff gebracht; die Temperatur beträgt 17,4° C. Nach 85 Minuten ist völlige Reaktionslosigkeit eingetreten. Der Stickstoff wird nun durch Sauerstoff ersetzt. Nach Ablauf von 30 Minuten ist das Präparat noch völlig reaktionslos. Die Beobachtung wird hierauf unterbrochen; bei Wiederaufnahme derselben nach $1^3/_4$ Stunden ist die Erregbarkeit wieder zurückgekehrt. Nach weiteren $3^1/_4$ Stunden wird das Präparat, das wieder ausgezeichnet reagiert und im ganzen $5^1/_2$ Stunden in der Sauerstoffatmosphäre verweilt hat, zum zweiten Mal in Stickstoff gebracht; gleichzeitig wird in der oben beschriebenen Weise eine Kontrollprobe mit Phosphor angestellt, welche die Reinheit des Stickstoffs erweist. An dem Präparate treten spontane Zuckungen auf, wie solche zuweilen im Stickstoff beobachtet werden; diese anhaltenden spontanen Zuckungen verhindern die genaue Feststellung des Eintritts der völligen Reaktionslosigkeit, doch ist nach 60 Minuten sicher noch eine Reflexwirkung vorhanden. Der Stickstoff wird nun wieder durch Sauerstoff ersetzt und die Beobachtung unterbrochen. Dies ist um 6 Uhr abends nach 7-stündiger Dauer des Versuches.

10. III. 1906. Um 9 Uhr 20 Minuten vormittags wird das wieder gut erregbare Präparat zum dritten Male in reinen Stickstoff gebracht, wieder unter Anstellung einer Kontrollprobe mit Phosphor. Die Temperatur beträgt 16° C. Die Erstickung, die diesmal durch keinerlei Zuckungen gestört wird, beansprucht gerade 60 Minuten; die erste Reaktion nach neuerlicher Zufuhr von Sauerstoff tritt diesmal nach 22 Minuten auf. — $2^1/_2$ Stunden nach Eintritt der dritten Erstickung wird eine vierte vorgenommen; sie dauert 45 Minuten; ebenso eine fünfte, im Verlaufe des Nachmittags angestellte. — Um 9 Uhr abends, 34 Stunden nach Beginn des Versuches, ist das Präparat noch deutlich erregbar.

Die zunächst zu erörternde Frage wäre, ob nicht etwa der rein physikalisch absorbierte, sowie der an etwaige Blutreste gebundene Sauerstoff zur Erklärung dieser Beobachtungen hinreicht. — Diese Frage ist leicht zu beantworten. Wir haben gesehen, daß die Menge des physikalisch absorbierten Sauerstoffs nicht mehr als 2 cmm betragen kann. Die etwa vorhandenen Blutreste können nur sehr gering sein. Machen wir aber selbst die ungeheuerliche Annahme, daß das entblutete Organ $^1/_{10}$ seines Volumens, also etwa 10 cmm Blut enthalte, so würde auch diese nur etwa 2 cmm Sauerstoff zu binden vermögen. Das würden zusammen 4 cmm sein. Daß dieser Betrag viel zu hoch ist, ergibt die direkte Beobachtung. Denn auch wenn man rechnet, daß beim Uebergang von der Stickstoff- zur

Sauerstoffatmosphäre 1 cmm Stickstoff (entsprechend der Hälfte des absorbierten Sauerstoffs) abgegeben würde (vergl. die Anmerkung auf p. 350), so müßten hierbei immer noch 3 cmm Sauerstoff „im Ueberschuß“ aufgenommen werden, ein Betrag, der, wie früher ausführlich auseinandergesetzt wurde, auch unter den ungünstigsten Bedingungen der mikrorespirometrischen Beobachtung nicht hätte entgehen können. — Nehmen wir aber selbst diesen zweifellos zu hohen Betrag von 4 cmm an, so würde auch diese Sauerstoffmenge bei einem Sauerstoffverbrauch von 20 cmm in der Stunde nur für 12 Minuten ausreichen. Dabei ist aber zu bedenken, daß der Wert von 20 cmm selbst für das ausgeschnittene, unter den Bedingungen vollkommenster Ruhe befindliche Rückenmark zu niedrig gegriffen ist, um so mehr also für das Reflexpräparat, welches von dem mit ihm in Verbindung stehenden Bein kontinuierliche Reizimpulse empfängt, die mitunter sogar zu spontanen Zuckungen führen können, und welches ferner zur Feststellung der Erregbarkeit des öfteren künstlich gereizt wird, also zweifellos einen erheblich größeren Sauerstoffverbrauch aufweisen muß. Eine Verminderung desselben nach Aufhören der äußeren Sauerstoffzufuhr anzunehmen, liegt gar kein Anlaß vor, im Gegenteil müßte man erwarten, daß der auftretende Sauerstoffmangel zu einer rascheren Aufzehrung des etwa noch vorhandenen Sauerstoffs führt. Die angenommene Zeit von 12 Minuten ist also sicher viel zu hoch gegriffen.

Den direkten Beweis hierfür liefert die schon früher erwähnte Beobachtung eines Rückenmarks, welches die Fähigkeit, ohne Zufuhr von Sauerstoff zu leben, merkwürdigerweise fast völlig eingebüßt hatte. Das Versuchsprotokoll sei hier kurz wiedergegeben:

10. III. 1906. Das Rückenmarkspräparat eines großen Frosches wird nach $3^1/_2$-stündigem Aufenthalt in einer Sauerstoffatmosphäre in Stickstoff gebracht, in welchem nach 100 Minuten Reaktionslosigkeit eintritt. Nach Zufuhr von Sauerstoff treten die ersten Reaktionen nach 36 Minuten wieder auf.

11. III. 1906. 22 Stunden nach Beginn des Versuches wird das Präparat, das sich die ganze Zeit über in einer Sauerstoffatmosphäre befunden hatte, zum zweiten Male erstickt. Und diesmal ist bereits nach 10 Minuten keinerlei Reaktion mehr auslösbar. In Sauerstoff kehrt die Erregbarkeit nach 10 Minuten wieder zurück. Am Abend desselben Tages, 8 Stunden nach der zweiten Erstickung, wird das noch ziemlich gut erregbare Präparat zum dritten Male in eine Stickstoffatmosphäre gebracht. Nach 5 Minuten bereits ist völlige Reaktionslosigkeit eingetreten, von welcher es sich nach Zufuhr von Sauerstoff in 3 Minuten wieder erholt! Am nächsten Morgen, 45 Stunden nach Beginn des Versuches, ist das Präparat noch schwach erregbar.

Da die äußeren Bedingungen bei diesem Präparate natürlich ganz die gleichen waren, wie bei allen anderen, so zeigt dieser Versuch in überzeugender Weise, daß der im Zellsaft gelöste oder an etwaige Blutreste gebundene Sauerstoff nur für wenige Minuten die Erregbarkeit des Rückenmarks zu erhalten vermag, und daß das normalerweise zu beobachtende lange Bestehenbleiben derselben in einer sauerstofffreien Atmosphäre durch andere Momente bedingt sein muß.

Das Ueberleben aërober Organe und Organismen in einem sauerstofffreien Medium ist, wie wir in der Einleitung gesehen haben, das Fundament, auf welchem die Theorie vom intramolekularen Sauerstoff aufgebaut ist. Nach ihr erklärt sich diese Erscheinung in einfacher Weise dadurch, daß der aufgenommene Sauerstoff überhaupt nicht direkt zur Energieproduktion verwendet wird, sondern erst — durch einen synthetischen Prozeß — als Bestandteil in eine komplizierte labile Verbindung („lebendiges Eiweiß“, „Biogen“) eintritt, in deren Zerfall die unmittelbare Quelle der Energiebildung zu suchen ist. Solange der Körper also über solche explosible Substanz verfügt, ist er unabhängig von der Zufuhr äußeren Sauerstoffs. In einer sauerstofffreien Atmosphäre kann der Wiederersatz der zerfallenen Substanz nicht vor sich gehen, weil der eine der zur Synthese erforderlichen Bestandteile, der Sauerstoff, fehlt. Und so wird in dem Maße, in welchem der Vorrat an labiler Substanz schwindet, die Lebenstätigkeit immer schwächer, bis sie erlischt — „die Uhr ist abgelaufen“ [1]). Durch Zufuhr neuen Sauerstoffs kann Erholung bewirkt, „die Uhr wieder aufgezogen werden“.

Nehmen wir an, das erstickte Rückenmark sei so eine „abgelaufene Uhr“. Daß diese bei Zufuhr von Sauerstoff wieder zu gehen vermag, wäre erklärlich. Wie aber steht es mit der Fähigkeit, bei neuerlicher Entziehung des Sauerstoffs wiederum eine gewisse Zeit erregbar zu bleiben? Würde die Energieproduktion hierbei auf Kosten intramolekularen Sauerstoffs vor sich gehen, dann hätte offenbar, da der Vorrat an solchem durch die erste Erstickung aufgebraucht war, eine Zurückhaltung von Sauerstoff behufs Neubildung der labilen Substanz erfolgt sein müssen. Dies aber ist, wie unsere Versuche bewiesen haben, nicht der Fall. Denn es ist natürlich gleichgültig, ob der zurückgehaltene Sauerstoff „intracellular“ in

---

1) E. PFLÜGER, Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. PFLÜGERS Arch., Bd. 10, 1875, p. 317.

besonderen Depots aufgespeichert oder „intramolekular“ zum Aufbau von lebendigem Eiweiß oder Biogen verwendet wurde, in dem einen wie in dem anderen Falle hätte ein gewisses Sauerstoffquantum aufgenommen werden müssen, das nicht in der Kohlensäure zur Ausscheidung gekommen wäre und bei der Untersuchung des Gaswechsels daher als Sauerstoffüberschuß hätte zutage treten müssen.

Da also Sauerstoff weder intramolekular noch intracellular aufgespeichert wird, die absorbierte oder an Blutreste gebundene Sauerstoffmenge aber den Bedarf nur für wenige Minuten zu decken vermag, so folgt daraus, daß das Ueberleben des Rückenmarks in einer sauerstofffreien Atmosphäre überhaupt nicht auf Kosten von Oxydationsprozessen vor sich geht, sondern ein echtes anaërobes oder anoxydatives Leben darstellt.

Da ferner die bloße Zufuhr von Sauerstoff genügt, um den erstickten Nervenzentren ihre Erregbarkeit wiederzugeben und sie zu neuem anaëroben Leben zu befähigen, so folgt daraus, daß das erstickte Rückenmark keine „abgelaufene Uhr“ darstellt, deren Energievorrat erschöpft ist, sondern eine Uhr, deren Pendel künstlich zum Stillstand gebracht ist durch ein Hemmnis, welches durch die Zufuhr von Sauerstoff wieder beseitigt wird.

Welcher Art dieses Hemmnis ist, kann kaum zweifelhaft sein. Vielfach schon ist der Gedanke ausgesprochen worden, daß es bei Abwesenheit von Sauerstoff zu einer abnormen Ansammlung normaler, oder auch zu einer solchen abnormer Stoffwechselprodukte kommt, welche den Ablauf der zur Energiebildung führenden Prozesse beeinträchtigt und schließlich zum Stillstand bringt. Die Erstickung ist also bedingt durch eine Ansammlung toxischer Substanzen, die man am besten als Erstickungsstoffe bezeichnen kann. Bei Zufuhr von Sauerstoff werden diese durch Oxydation entfernt, dadurch wird die Energieproduktion wieder ermöglicht, und es tritt Erholung ein.

Wir werden auf die zahlreichen Argumente, welche sich zu Gunsten dieser Auffassung anführen lassen, später noch ausführlich zurückkommen. Hier soll bloß eine Beobachtung hervorgehoben werden, welche, wie ich glaube, sehr überzeugend für die Richtigkeit dieser Anschauung spricht. Ich fand nämlich in vier von den

sechs in Tabelle 2 zusammengestellten Erstickungsversuchen (in den beiden anderen hatte ich nicht darauf geachtet), daß in der ersten Zeit nach Zufuhr des Sauerstoffs, vor allem etwa in den ersten 15 Minuten, ein viel rascheres Wandern des Indextröpfchens im Sinne einer Sauerstoffaufnahme erfolgt; dann nimmt die Geschwindigkeit der Bewegung ab, oder diese stockt eine Zeitlang auch völlig, und das Endresultat ist, wie wir gesehen haben, daß der Wert des Sauerstoffüberschusses ebenso groß ist wie vor der Erstickung, oder noch etwas hinter diesem zurückbleibt. Diese Erscheinung läßt wohl keine andere Deutung zu, als daß zunächst eine erhöhte Sauerstoffaufnahme erfolgt, die aber nicht zu einer Aufspeicherung von Sauerstoff führt, sondern alsbald durch eine Erhöhung der Kohlensäureausscheidung wieder ausgeglichen wird. Und dies wiederum kann wohl kaum anders erklärt werden, als durch die Annahme, daß während der Erstickung eine Ansammlung von Substanzen eintritt, welche nach Zufuhr von Sauerstoff oxydiert werden. Die Ausscheidung der Kohlensäure erfolgt wohl deshalb erst erheblich später als die Aufnahme des Sauerstoffs, weil die größere Löslichkeit der Kohlensäure ihre Abgabe verzögert.

Mit dieser Auffassung stehen auch die Beobachtungen über die Erholung des erstickten Rückenmarks in vollem Einklang. Wir haben früher ausführlich dargelegt, daß die lange Dauer der Erholungszeit nicht, wie man vielleicht im ersten Augenblick anzunehmen geneigt wäre, auf der Langsamkeit der Sauerstoffdiffusion beruht. Ihre Ursache kann also nur darin liegen, daß der eingedrungene Sauerstoff zunächst einen relativ langsam verlaufenden Prozeß herbeiführt, dessen Vollendung die Vorbedingung der Erholung darstellt. Und da dieser Prozeß, wie sich aus unseren Versuchen ergibt, nicht in einer synthetischen Restitution zerfallener Moleküle oder in einer anderen Form von Sauerstoffspeicherung besteht, so kann es sich nur um eine Oxydation und Fortschaffung der während der Asphyxie angesammelten Erstickungsstoffe handeln. Je mehr solcher Erstickungsstoffe sich angesammelt haben, um so länger wird innerhalb gewisser Grenzen die Erholungszeit dauern. In der Tat haben wir bereits erwähnt, daß BAGLIONI bei den rascher erstickenden Temporarien auch eine viel kürzere Erholungszeit fand als wir bei den langsamer erstickenden Esculenten, bei denen während der länger dauernden Asphyxie auch eine größere Menge von Erstickungsstoffen sich gebildet haben muß. Hat das Organ die Fähigkeit zu anaërobem Leben aus irgend welchem Grunde eingebüßt, wie das Rückenmark in dem früher zitierten Versuche, so erstickt es in wenigen Augenblicken,

und da sich keine oder nur sehr geringe Mengen von Erstickungsstoffen angesammelt haben, so wird auch die Erholung nach Zufuhr von Sauerstoff nur wenige Minuten beanspruchen, wie wir dies in der Tat bei diesem Versuche beobachtet haben.

Wir sind zu der Erkenntnis gelangt, daß die Energieproduktion bei Abwesenheit äußeren Sauerstoffs auf Kosten nicht oxydativer Prozesse vor sich geht. Ein Grund zu der Annahme, daß die Energieproduktion unter normalen Bedingungen in prinzipiell anderer Weise erfolge als in einem sauerstofffreien Medium, liegt nicht vor. Viel wahrscheinlicher ist es — und wir werden noch zahlreiche Momente kennen lernen, die überzeugend zu Gunsten dieser Auffassung sprechen — daß in beiden Fällen die primäre Energiequelle in Spaltungsprozessen nicht oxydativer Natur zu suchen ist, und daß sich das aërobe von dem anaëroben Leben nur dadurch unterscheidet, daß im ersteren Falle die bei den Spaltungsprozessen auftretenden Produkte sekundär oxydiert werden, während bei Sauerstoffabschluß diese Oxydation unterbleibt und die sich anhäufenden Spaltungsprodukte die Energiebildung und damit das Leben zum Stillstand bringen.

Unsere Aufgabe wird es nun sein, zu untersuchen, inwieweit die bisherigen Beobachtungen über die Gewebsatmung, und vor allem jene Versuche, welche zu Gunsten der Theorie vom intramolekularen und intracellularen Sauerstoff zu sprechen scheinen, mit dieser Vorstellung in Einklang gebracht werden können.

V. Die Argumente zu Gunsten der Sauerstoffspeicherungshypothese.

a) Die Erstickung und ihre Abhängigkeit von der Temperatur.

Wir wollen mit denjenigen Versuchen beginnen, auf Grund deren die Sauerstoffspeicherungshypothese ihre vollkommenste Ausbildung und Entwickelung erfahren hat.

Von der Meinung ausgehend, daß eine Fortdauer der Lebenstätigkeit auch nach Aufhören der Sauerstoffzufuhr auf Oxydationsprozessen beruhen müsse, hatte VERWORN[1]) seine Beobachtung, daß

1) M. VERWORN, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Arch. f. [Anat. u.] Physiol., 1900, Suppl., p. 152.



ein Frosch bei Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung seine Erregbarkeit erst nach einiger Zeit einbüßt, um sie bei Zufuhr sauerstoffhaltiger Kochsalzlösung wiederzugewinnen, in der Weise gedeutet, daß die Nervenzentren nach Entziehung des Sauerstoffs auf Kosten des in ihnen noch vorhandenen Sauerstoffvorrates leben, bis eine Erschöpfung desselben eingetreten ist, welche die Zufuhr neuen Sauerstoffs erforderlich macht. Wir haben jedoch im vorangehenden gesehen, daß es sich bei der Erstickung der Nervenzentren nicht um eine „Erschöpfung" handelt, sondern um eine Anhäufung von lähmend wirkenden Stoffwechselprodukten, deren Fortschaffung durch Oxydation die Erholung bewirkt[1]. — Eine sehr große Bedeutung hat VERWORN[2] dem Auftreten von Unerregbarkeitspausen bei der Erstickung beigemessen, die er als direkten Beweis dafür ansah, daß es sich um eine partielle Erschöpfung handle, die durch Ersatz des Sauerstoffs aus den Sauerstoffdepots wieder ausgeglichen werde. Allein offenbar kann die nach einer Reihe von Reaktionen auftretende Ansammlung von Erstickungsprodukten, die durch Diffusion wieder langsam entfernt werden, diese Erscheinung in der gleichen Weise erklären. Bei Besprechung der Ermüdungserscheinungen kommen wir auf die Frage nach der Bedeutung der Diffusion für die Fortschaffung der Erstickungsstoffe noch ausführlich zurück.

Sowie VERWORN den Eintritt der Unerregbarkeit bei Sauerstoffentziehung, so hatte auch ich[3] vom Standpunkt der Biogenhypothese die Wärmelähmung, die sich als eine Erstickung erwies[4], auf eine

---

1) Schon N. ZUNTZ (Verhandl. d. Berl. physiol. Gesellsch. — Arch. f. [Anat. u.] Physiol., 1903, Suppl., p. 492) hat bei der vorläufigen Mitteilung der später noch zu besprechenden Untersuchungen von DURIG auf die Möglichkeit hingewiesen, die VERWORNschen Versuche durch eine „toxische Ermüdung" zu erklären, welche durch Substanzen herbeigeführt wird, die durch den Sauerstoff wegoxydiert werden und sich daher im sauerstofffreien Blute und Gewebe anhäufen. Unsere Versuche haben diese Vermutung in vollem Umfange bestätigt.

2) M. VERWORN, Die Biogenhypothese, Jena 1903, p. 77 f.

3) H. WINTERSTEIN, Ueber die Wirkung der Wärme etc. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 129.

4) Kürzlich hat A. J. CARLSON (Temperature and heart activity with special reference to the heat standstill of the heart, American Journal of Physiology, XV, 1906, p. 207) gegen meine Auffassung der Wärmelähmung als einer Erstickung Stellung genommen. Ich glaube nicht, daß seine Einwände stichhaltig sind, wenigstens soweit es sich um die Nervenzentren handelt, doch würde ein näheres Eingehen auf diese Frage hier zu weit führen. (Vergl. diesbezüglich die inzwischen erschienene Mitteilung von H. GEINITZ und H. WINTERSTEIN: Ueber die

Aufzehrung der in den Biogenmolekülen enthaltenen Sauerstoffreserve zurückgeführt, die durch das Ueberwiegen der Dissimilation über die Assimilation herbeigeführt werden sollte. Allein hier ergab sich bereits eine Schwierigkeit. Es war nicht einzusehen, warum der Frosch in der Wärme sich nach vorübergehender Unerregbarkeit nicht immer wieder erholen sollte, genau so wie ein Strychninfrosch, der ja tagelang Krampfanfälle zeigen kann und sich von den diesen unmittelbar nachfolgenden Unerregbarkeitsperioden immer wieder erholt; denn in dem einen wie in dem anderen Falle ist durch die Zufuhr des Sauerstoffs die Möglichkeit einer Regeneration der Biogenmoleküle gegeben. Diese Erwägung hatte mich zu der Vermutung geführt, daß in der Wärme die Sauerstoffassimilation direkt behindert sei, eine Annahme, die dann auch von BONDY [1]) vertreten und durch verschiedene Experimente gestützt wurde, sich aber, wie ich später zeigte [2]), dennoch als irrig erwies. Die Erkenntnis, daß es sich bei der Erstickung, also auch bei der Wärmelähmung, um eine Anhäufung von lähmenden Stoffwechselprodukten handelt, erklärt das ganze Erscheinungsbild in zufriedenstellender Weise. Denn wenn infolge der durch die Wärme bedingten Steigerung der Spaltungsprozesse die Bildung dieser Erstickungsstoffe ihre oxydative Entfernung andauernd übertrifft, so muß eine dauernde Unerregbarkeit daraus resultieren. Auch der plötzliche Eintritt der Lähmung bei rascher Temperaturerhöhung ohne vorangehendes Erregungsstadium ist durch die plötzliche Anhäufung einer großen Menge von Erstickungsstoffen ebensogut erklärbar wie durch ein „schnelles Entweichen des Sauerstoffs aus den Depots“ [3]).

Viel gewichtigere Argumente zu Gunsten des Bestehens einer Sauerstoffspeicherung bietet das Studium der Kältewirkung, welches die eigentliche Veranlassung für die Aufstellung der „Sauerstoff-Reservoirhypothese“ durch H. v. BAEYER [4]) war.

H. v. BAEYER fand, daß eine gewisse Zeit vergeht, ehe der erstickte Strychninfrosch bei Sauerstoffzufuhr sich wiedererholt. Diese

---

Wirkung erhöhter Temperatur auf die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, PFLÜGERS Archiv, Bd. 115, p. 273.)

1) O. BONDY, Untersuchungen über die Sauerstoffspeicherung in den Nervenzentren. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 3, 1903, p. 180.

2) H. WINTERSTEIN, Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 323.

3) O. BONDY, a. a. O., p. 190.

4) H. v. BAEYER, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1902, p. 265.

Zeit war beim abgekühlten Frosch erheblich länger als bei einem Frosch, der bei Zimmertemperatur gehalten wurde. Nach Aussetzen der Durchspülung aber blieb der vorher in der Kälte gehaltene Frosch auch bei Zimmertemperatur bedeutend länger erregbar, als der von Anfang an bei Zimmertemperatur gehaltene. BAEYER folgerte daraus, daß der erstere in der Kälte mehr Sauerstoff aufgespeichert habe als der letztere und entwickelte auf Grund dieser Beobachtung und meiner oben erörterten Wärmeversuche die Hypothese von dem Vorhandensein eigener Sauerstoffreservoire in den Nervenzellen, welche den Sauerstoff in einer superoxydartigen Bindung enthalten, deren Dissoziation von der Temperatur abhängig sei.

Die Beweisführung BAEYERS erscheint nicht sehr zwingend. Die längere Dauer der Erholungszeit in der Kälte ist offenbar ebensogut erklärbar durch die Annahme, daß die oxydative Fortschaffung der angesammelten Stoffwechselprodukte in der Kälte mehr Zeit beansprucht, und das längere Erregbarbleiben dieser Frösche dürfte vielleicht lediglich auf die Temperaturdifferenz zurückführbar sein. Allerdings hat BAEYER die auf 1° C abgekühlten Frösche, um sie auf Zimmertemperatur zu bringen, zuerst 10 Minuten in normal temperiertem Wasser und dann 10 Minuten an der Luft liegen lassen; aber wenn man weiß, wie lange es braucht, bis ein normaler Frosch im Wärmekasten die Temperatur seiner Umgebung angenommen hat, wird man es als ausgeschlossen betrachten, daß der seiner Zirkulation beraubte und daher lediglich auf die Wärmeleitung der Gewebe angewiesene Frosch in 20 Minuten sich bis auf Zimmertemperatur erwärmt habe. Bei dem außerordentlichen Einfluß aber, den, wie BONDY[1]) gezeigt hat und wie schon früher AUBERT[2]) festgestellt hatte, die Temperatur auf die Erstickungszeit ausübt, ist das längere Erregbarbleiben in diesen Falle leicht verständlich.

Erst BONDY[1]) hat wirklich den Nachweis geführt, daß die Temperatur, in welcher der Frosch sich vorher befunden hat, tatsächlich einen Einfluß auf die Erstickungszeit ausübt, daß nämlich ein vorher in der Kälte gehaltener Frosch bei Entziehung des Sauerstoffs erheblich langsamer erstickt als ein in der Wärme gehaltener, auch wenn die Erstickung selbst in beiden Fällen bei der gleichen Temperatur erfolgt.

---

1) O. BONDY, a. a. O.

2) H. AUBERT, Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Kohlensäureausscheidung und die Lebensfähigkeit der Frösche in sauerstoffloser Luft. PFLÜGERS Arch., Bd. 26, 1881, p. 293.

Es fragt sich nun, ob diese interessante Erscheinung, die kürzlich von NAGAI[1]) auch für das Flimmerepithel festgestellt wurde[2]) und die eine der gewichtigsten Stützen der Sauerstoffdepothypothese bildet, nicht auch einer anderen Deutung zugänglich ist als der, daß in der Kälte eine Aufspeicherung von Sauerstoff stattgefunden habe.

Wir sind im vorangehenden zu der Anschauung gelangt, daß primär Spaltungsprozesse stattfinden und daß erst sekundär eine Verbrennung der Spaltungsprodukte (Erstickungsstoffe) erfolgt. Die Menge der in jedem Zeitpunkte im Körper vorhandenen Spaltungsprodukte muß nun offenbar eine Funktion der Spaltungs- wie der Oxydationsprozesse sein, indem sie der Menge der ersteren direkt, der Menge der letzteren umgekehrt proportional ist. Ein Ueberwiegen der Spaltungsprozesse muß eine immer stärkere Anhäufung der Erstickungsstoffe zur Folge haben, die schließlich zur Erstickung führt (Wärmelähmung), ein Ueberwiegen der Oxydationsprozesse hingegen muß ein fast vollkommenes Verschwinden der Erstickungsstoffe herbeiführen und so eine viel größere Widerstandsfähigkeit gegen die Erstickung schaffen. Dies aber muß in der Kälte, in welcher die Spaltungsprozesse auf ein Minimum herabgesetzt sind, offenbar der Fall sein. In der Tat hat man gefunden, daß die reduzierenden Eigenschaften der Gewebe in der Wärme zu-, und in der Kälte abnehmen. Es läßt sich also die längere Dauer der Erstickung bei vorher in der Kälte gehaltenen Fröschen ebenso leicht durch den Mangel an Erstickungsstoffen wie durch eine Aufspeicherung von Sauerstoff erklären. Und wenn die in der Kälte zu beobachtende Steigerung der Reflexerregbarkeit mit diesem Vorgange überhaupt etwas zu tun hat, was noch weiterer Untersuchungen bedarf, dann würde es sich nicht, wie BIEDERMANN[3]) glaubt, um eine „Ueberassimilation“, sondern eher um eine „Unterdissimilation“ handeln.

b) Der Einfluß der vorangegangenen Sauerstoffzufuhr auf die Erstickung.

Einen direkten Beweis für eine Sauerstoffspeicherung im peripheren Nerven glaubte FRÖHLICH[4]) durch die folgende Beobachtung

1) H. NAGAI, Erstickung und Narkose des Flimmerepithels. Ztschr. f. allgem. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 34.

2) FR. W. FRÖHLICH (Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Ztschr. f. allgem. Physiol., Bd. 3, 1903, p. 131) will dieselbe auch für den peripheren Nerven bestätigt haben, doch geht dies aus den angeführten Versuchen nicht in sehr überzeugender Weise hervor.

3) W. BIEDERMANN, Beiträge zur Kenntnis der Reflexfunktion des Rückenmarkes. PFLÜGERS Arch., Bd. 80, 1900, p. 408.

4) FR. W. FRÖHLICH, a. a. O.

gegeben zu haben: Wenn man einem erstickten Nerven verschieden lange Zeit Sauerstoff zuführt, so zeigt sich zunächst die Höhe der Erregbarkeit abhängig von der Dauer der Sauerstoffzufuhr; sobald aber die Erregbarkeit ihre anfängliche Höhe wieder erreicht hat, bewirkt eine längere Sauerstoffzufuhr keine weitere Steigerung der Erregbarkeit, wohl aber eine Verlängerung der Erstickungszeit. FRÖHLICH schloß daraus, daß der Sauerstoff bei Zufuhr über ein gewisses Maß als Reservesauerstoff aufgespeichert werde und so eine Verlängerung der Erstickungszeit bewirke.

Auf Grund ganz gleichartiger Experimente hat, wie wir in der Einleitung gesehen haben, ENGELMANN [1]) bereits vor fast 40 Jahren das Vorhandensein eines Sauerstoffvorrates für das Flimmerepithel angenommen.

In ganz analoger Weise erklärte ÖHRWALL [2]) die Beobachtung, daß die Erstickungszeit bei wiederholter Erstickung eines Froschherzens eine außerordentliche Abkürzung erfährt, durch Aufspeicherung eines Sauerstoffvorrates, der das Herz befähige, längere Zeit ohne Sauerstoffzufuhr zu arbeiten, und der bei wiederholter Erstickung fortfalle, weil zu seiner Anhäufung eine länger dauernde Sauerstoffzufuhr erforderlich sei. Und die gleiche Schlußfolgerung zog auch BAGLIONI [3]) aus der Beobachtung, daß ein isoliertes Rückenmark, das man unmittelbar nach seiner Erholung von einer vorangegangenen Erstickung aufs neue in eine Stickstoffatmosphäre bringt, zum zweiten Male in viel kürzerer Zeit seine Erregbarkeit einbüßt.

Allein auch diese Beweisführungen sind keineswegs zwingend. Denn die Beobachtung, daß die Dauer einer wiederholten Erstickung innerhalb gewisser Grenzen von der vorangegangenen Sauerstoffzufuhr abhängt, ist durch unsere Auffassung ebensogut erklärbar. Je länger die Sauerstoffzufuhr fortgesetzt wurde, um so gründlicher wird die Oxydation der in der vorangegangenen Erstickung angesammelten Stoffwechselprodukte erfolgen und um so mehr wird die Dauer der zweiten Erstickung sich jener der ersten nähern; je unvollkommener umgekehrt die Fortschaffnung der Erstickungsstoffe erfolgte, um so rascher wird die nächste Erstickung eintreten.

Eine interessante Beobachtung FRÖHLICHS spricht, wie ich glaube, überzeugend für die Richtigkeit dieser Deutung. Er fand

---

1) Vgl. p. 319.

2) H. ÖHRWALL, Erstickung und Wiedererweckung des isolierten Froschherzens. Skand. Arch., Bd. 7, 1897, p. 222.

3) S. BAGLIONI, La fisiologia del midollo spinale isolato. Ztschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904, p. 384.

nämlich, daß bei sehr kurz dauernder Sauerstoffzufuhr (etwa $1/4$ Minute) und sofortiger Verdrängung des Sauerstoffs durch Stickstoff, die durch den Sauerstoff bewirkte Erholung des erstickten Nerven nicht sogleich, sondern erst nach etwa $1^1/_2$—2 Minuten bemerkbar wurde; da zu dieser Zeit der Sauerstoff bereits längst wieder durch Stickstoff verdrängt war, so konnte dieser späte Eintritt der Erholung doch unmöglich auf einer Sauerstoffspeicherung beruhen, sondern offenbar nur darauf, daß der bereits aufgenommene Sauerstoff im Nerven zunächst einen bestimmten Prozeß bewirken mußte, ehe die Erregbarkeit wieder zurückkehrte. Dieser Prozeß besteht jedenfalls in der Oxydation angesammelter Erstickungsstoffe.

Im Anschluß daran wäre noch an die in der Einleitung erwähnten Versuche von Cl. Bernard[1]) zu erinnern, die ihn zur Annahme einer Sauerstoffspeicherung bewogen. Die ungleiche Widerstandsfähigkeit verschiedener Fische gegen Asphyxie kann auf Grund der vorangehenden Ausführungen durch die ungleiche Menge der bei den einzelnen Individuen vorhandenen Erstickungsstoffe erklärt werden; durch die Erstickung werden diese bei allen Individuen ungefähr auf die gleiche Menge gebracht, und so tritt dann die zweite Erstickung bei allen in der gleichen Zeit ein.

c) Narkose und Erstickung.

Ehe wir zur Besprechung jener Versuche übergehen, bei denen die Annahme einer Sauerstoffspeicherung auf die Ergebnisse von Gaswechselversuchen gegründet wurde, wollen wir noch mit ein paar Worten die Beziehungen der Narkose zur Erstickung streifen, die gleichfalls mit der Frage der Sauerstoffspeicherung in Zusammenhang gebracht wurden. Ich habe gezeigt[2]), daß die erstickten Nervenzentren sich bei Zufuhr von Sauerstoff in der Narkose nicht zu erholen vermögen; diese Beobachtung wurde von Fröhlich[3]) für den peripheren Nerven und kürzlich von Nagai[4]) auch für das Flimmerepithel bestätigt. Vom Standpunkte der Biogenhypothese aus hatte ich dies durch eine Behinderung der „Sauerstoffassimilation“ erklärt. Als aber Fröhlich[5]) beim peripheren und Bondy[6])

1) Vgl. p. 320.
2) H. Winterstein, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1901, p. 19.
3) Fr. W. Fröhlich, Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 3, 1903, p. 75.
4) H. Nagai, a. a. O.
5) Fr. W. Fröhlich, a. a. O.
6) O. Bondy, a. a. O.

beim zentralen Nervensystem die Erstickung in der Narkose etwa die gleiche Zeit beanspruchen sahen, wie in der Norm, mußte man eine sehr komplizierte Hypothese aufstellen, um diese Beobachtungen miteinander in Einklang zu bringen: Die Narkose sollte die Aufspeicherung des Sauerstoffs in den Depots verhindern, ihn aber nicht aus diesen verdrängen, dabei jedoch seinem Herausdiffundieren bei Erniedrigung des Partiardruckes keinen Widerstand entgegensetzen — ein Vorgang, von dem es wohl schwer möglich wäre, eine chemische Vorstellung zu gewinnen.

In späteren Untersuchungen habe ich den Nachweis geführt[1]), daß die Narkose die Oxydationsprozesse behindert. Auf Grund dieser Erkenntnis erklärt sich unter Zugrundelegung unserer Auffassung der Erstickung der anscheinend so komplizierte Prozeß in einfacher Weise: Die Narkose behindert keine Sauerstoffspeicherung, denn eine solche findet überhaupt nicht statt; sie verhindert aber die Oxydation der angesammelten Erstickungsstoffe und macht auf diese Weise eine Erholung auch bei ausreichender Sauerstoffzufuhr unmöglich. Wenn die Erstickung in der Narkose die gleiche Zeit beansprucht wie in der Norm, so folgt daraus nur, daß die zur Bildung der Erstickungsstoffe führenden Spaltungsprozesse durch die Narkose nicht in so hohem Maße beeinflußt werden. Tatsächlich bin ich schon früher auf anderem Wege zu der Schlußfolgerung gelangt, daß der Sauerstoffbedarf (dessen Größe ja durch die Menge der Erstickungsstoffe bestimmt wird) durch die Narkose nicht oder wenigstens nicht in demselben Maße herabgesetzt wird, wie die Oxydationsprozesse[2]).

d) Der Einfluß des Sauerstoffdrucks auf die Sauerstoffaufnahme.

SEGUIN und LAVOISIER[3]) sind bekanntlich die ersten gewesen, welche den Einfluß des Sauerstoffgehaltes der Atemluft auf die Sauerstoffaufnahme untersuchten und dabei ganz gegen ihr Erwarten eine Unabhängigkeit der letzteren von der ersteren feststellten. ALLEN und PEPYS[4]) hingegen wollten gefunden haben, daß beim

1) H. WINTERSTEIN, Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 323.

2) H. WINTERSTEIN, a. a. O., p. 342.

3) SEGUIN et LAVOISIER, Premier mémoire sur la respiration des animaux. Mémoires de l'Académie des sciences 1789, p. 185, oder ‚LAVOISIER', publiée sous la direction de M. CHARLES RICHET, Paris 1892, p. 66.

4) ALLEN and PEPYS, Philos. Transact. 1808; zit. nach WAGNERS Handwörterbuch d. Physiol. 1844, Bd. 2, p. 862.

Menschen eingeatmete atmosphärische Luft 8 Proz., reiner Sauerstoff hingegen 17 Proz. seines Sauerstoffgehaltes einbüßt. Beim Frosch sollte sich die Sauerstoffaufnahme in der Luft zu der in Sauerstoff wie 1 : 1,3 verhalten, die Kohlensäureausscheidung hingegen nur wenig erhöht sein. Sie beschrieben also ein Verhalten, daß nur im Sinne einer Aufspeicherung von Sauerstoff gedeutet werden könnte. Desgleichen fand MARCHAND [1]) beim Frosch die Große des „Sauerstoffüberschusses“ in einer Sauerstoffatmosphäre doppelt so groß wie in der Luft. Aber REGNAULT und REISET [2]), die Schöpfer der exakten Technik der Respirationsversuche, bestätigen wieder in vollem Umfange die Ergebnisse von SEGUIN und LAVOISIER.

Seit jener Zeit hat sich bis zum heutigen Tage eine sehr große Zahl von Untersuchern mit der Feststellung des Einflusses verdichteter und verdünnter Luft, erhöhten und verminderten Sauerstoffdruckes beschäftigt, zum Teil mit sehr widersprechenden Ergebnissen. Es scheint mir müßig, auf die einzelnen Untersuchungen hier einzugehen; die Literatur findet sich ziemlich vollständig zusammengestellt in den Monographien von PAUL BERT [3]), C. SPECK [4]) und A. LÖWY [5]), sowie in der Arbeit von DURIG [6]). Hier sei nur daran erinnert, daß nach den sehr exakten Untersuchungen von LÖWY [7]), aus denen sich ergeben hatte, daß der respiratorische Gaswechsel innerhalb sehr weiter Grenzen von der Zusammensetzung der respirierten Luft unabhängig ist (Verdichtung bis 1400 mm Hg, Vermehrung des Sauerstoffgehaltes bis über das Doppelte, Verdünnung der atmosphärischen Luft oder Verminderung ihres Sauerstoffgehaltes bis zum Absinken der alveolaren Sauerstoffspannung auf etwa 40—45 mm Hg), die Mehrzahl der Physiologen von einer Unabhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von dem Sauerstoffdruck überzeugt war.

1) MARCHAND, zit. nach WAGNERS Handwörterbuch, a. a. O.

2) REGNAULT et REISET, Recherches chimiques sur la respiration des animaux des diverses classes. Annales de Chimie et de Physique, 3. Série, T. 26, p. 299.

3) P. BERT, La pression barométrique. Paris 1878.

4) C. SPECK, Physiologie des menschlichen Atmens, Leipzig 1892.

5) A. LÖWY, Untersuchungen über die Respiration und Zirkulation etc., Berlin 1895.

6) A. DURIG, Ueber Aufnahme und Verbrauch von Sauerstoff bei Aenderung seines Partiardruckes in der Alveolarluft. Arch. f. (An. u.) Physiol., 1903, Suppl., p. 209.

7) A. LÖWY, Ueber die Respiration und Zirkulation unter verdünnter und verdichteter, sauerstoffarmer und sauerstoffreicher Luft. PFLÜGERS Arch., Bd. 58, 1894, p. 409 — ferner a. a. O.

Um so größeres Aufsehen erregte es, als ein Forscher von der Autorität ROSENTHALS, nach jahrelangem Studium der Methodik, mit seinem Respirationskalorimeter ausgeführte Versuche mitteilte[1]), bei denen eine relativ geringfügige Schwankung des Sauerstoffgehaltes (13—29 Proz.) außerordentliche Veränderungen der Sauerstoffaufnahme herbeiführte: bei höherem Sauerstoffgehalt der Atemluft war eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme auf das 4—5-fache derjenigen bei niedrigem Sauerstoffgehalt zu beobachten; da die Kohlensäureausscheidung hingegen ziemlich unverändert blieb, so resultierte daraus eine bedeutende Herabsetzung des respiratorischen Quotienten bis zur Hälfte des normalen und eine Steigerung des Ueberschusses der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureabgabe auf das 2—3-fache der Norm. Diese Beobachtungen konnten nicht anders als im Sinne einer Sauerstoffspeicherung gedeutet werden, einer Sauerstoffspeicherung, die so ungeheuer sein müßte, daß die Versuche unglaubwürdig gewesen wären, auch wenn sie nicht in solchem Widerspruch zu den Beobachtungen der früheren Forscher gestanden hätten. Berechnete sich doch z. B. bei einem $3^1/_2$ kg schweren Hunde die Menge des im Verlaufe von 45 Minuten aufgespeicherten Sauerstoffs in einem Falle auf nicht weniger als 900 ccm!

Der erste, der ROSENTHALS Versuche, zwar nicht auf gasanalytischem Wege, aber mit einer sehr sinnreichen Methode, widerlegte, war FALLOISE[2]). FALLOISE ging von der Ueberlegung aus, daß eine Aufspeicherung von Sauerstoff bei Einatmung eines sauerstoffreichen Gasgemisches sich offenbar in einer Verlängerung der Erstickungszeit dokumentieren müsse und untersuchte daher die Zeit, welche beim Kaninchen bis zum Auftreten der Erstickungskrämpfe oder der respiratorischen Pause verstreicht, nachdem die Tiere Luft oder aber ein sauerstoffreicheres Gasgemisch geatmet haben. Er fand, daß selbst nach Einatmen von 80-proz. Sauerstoff nur eine Verlängerung der Erstickungszeit um durchschnittlich etwa 45 Sekunden zu beobachten war. Es genügte die Einatmung des Sauerstoffgemisches während 1 Minute, um diesen Effekt herbeizuführen, ein längerer Aufenthalt erzeugte keine stärkere Wirkung. Wenn hingegen die Tiere nach beliebig langem Verweilen in einer sauerstoffreichen Atmosphäre vor Erzeugung der Erstickung durch 1 bis 2 Minuten wieder gewöhnliche Luft atmeten, so wurde dadurch jeder

1) Vergl. p. 321.

2) A. FALLOISE, Influence de la respiration d'une atmosphère suroxygénée sur l'absorption d'oxygène. Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ, Liège, T. 6, p. 135.

Unterschied wieder beseitigt und sie erstickten in der gleichen Zeit, wie wenn sie von vornherein bloß Luft geatmet hatten. Aus diesen Versuchen ging klar hervor, daß eine Sauerstoffspeicherung nicht stattgefunden hatte, und daß die geringfügige Verlängerung der Erstickungszeit, die schon durch Einatmen des sauerstoffreichen Gasgemisches während 1 Minute herbeigeführt und durch ein ebenso langes Einatmen von Luft wieder beseitigt wurde, lediglich auf rein physikalische Momente, nämlich auf die Mehraufnahme von Sauerstoff ins Blut und eventuell in das Gewebswasser zu beziehen war.

Auf gasanalytischem Wege, mittels der ZUNTZ-GEPPERTschen Methode wurde die Unrichtigkeit der ROSENTHALschen Resultate durch DURIG [1]) und SCHATERNIKOFF [2]) erwiesen, welche in Uebereinstimmung mit den älteren Versuchen die Unabhängigkeit der Sauerstoffaufnahme von dem Sauerstoffgehalt der Atemluft bestätigten. DURIG hat die Versuche ROSENTHALS einer sehr eingehenden Kritik unterworfen, jedoch ohne daß es ihm gelungen wäre, in völlig befriedigender Weise die Fehlerquellen aufzudecken, die mit so merkwürdiger Konstanz stets gleichsinnig gewirkt haben müssen.

Wenn nun auch durch diese Untersuchungen die Ergebnisse ROSENTHALS mit Sicherheit als widerlegt gelten können, so möchte ich doch allen diesen am Menschen und den höheren Tieren angestellten Respirationsversuchen weder für die Frage nach dem Bestehen einer Sauerstoffspeicherung, noch für die Frage nach dem Einfluß des Sauerstoffdruckes auf den Ablauf der Oxydationsprozesse eine entscheidende Bedeutung beimessen. Denn selbst bei sehr bedeutenden Schwankungen des Sauerstoffdruckes erfährt das Blut und damit auch der Gewebssaft, also das Medium, in welchem die Zellen leben, nur relativ sehr geringfügige Aenderungen seines Sauerstoffgehaltes, und wenn diese keinen wahrnehmbaren Einfluß ausüben, so beweist dies noch keineswegs, daß ein solcher Einfluß überhaupt nicht existiert.

Untersuchungen an niederen Tieren und an isolierten Organen erscheinen hier aussichtsvoller. Und so hat THUNBERG versucht, mit seiner mikrorespirometrischen Methode an solchen Objekten den Einfluß verschiedener Sauerstoffspannung festzustellen. Er untersuchte zunächst die Atmung des ausgeschnittenen Froschmuskels [3]),

---

1) A. DURIG, a. a. O.

2) M. SCHATERNIKOFF, Zur Frage über die Abhängigkeit des O_2-Verbrauches von dem O_2-Gehalt in der einzuatmenden Luft. Arch. f. [Anat. u.] Physiol., 1904, p. 136.

3) T. THUNBERG, Till kännedomen om de fysiologiska oxidations-

und fand im Gegensatz zu den Untersuchungen von HERMANN[1]), deren (offenbar durch die Unzulänglichkeit der Methodik bedingte) Unrichtigkeit sich auch aus den noch zu besprechenden Arbeiten von FLETCHER ergibt, daß der Muskel ebenso wie die anderen Gewebe Sauerstoff aufnimmt, auch wenn er aus dem Organismus entfernt ist, und daß dieser Sauerstoffverbrauch um so größer ist, je höher der Sauerstoffdruck der umgebenden Atmosphäre ist. Obwohl THUNBERG bereits hier auf die Möglichkeit eines durch die Menge der Sauerstoffatome bedingten Reaktionsmodus hinweist, betont er doch selbst, daß eine Schlußfolgerung aus diesen Versuchen nicht möglich ist, weil hier der Sauerstoff durch Diffusion in das Innere gelangen muß, und eine Mehraufnahme bei höherem Partiardruck daher noch keineswegs eine Steigerung der Oxydationsprozesse gegenüber der Norm beweist. In der Tat kann es nicht zweifelhaft sein, daß der ausgeschnittene Muskel an der Luft, ja vielleicht auch noch in einer Sauerstoffatmosphäre sich unter den Bedingungen der Asphyxie befindet. THUNBERG fand aber auch, daß der respiratorische Quotient um so größer ist, je geringer der Sauerstoffdruck ist, und deutete dies im Sinne der Sauerstoffspeicherungshypothese, gemäß welcher der respiratorische Quotient kleiner als 1 ist, wenn die Depots sich füllen, und größer als 1, wenn sie sich leeren. Wir werden auf die Frage, ob die Aenderung des respiratorischen Quotienten bei Sauerstoffmangel als ein Beweis einer Sauerstoffspeicherung aufgefaßt werden muß, im nächsten Abschnitte eingehen.

Um die Uebelstände, welche beim ausgeschnittenen Froschmuskel durch die abnormen Bedingungen der Sauerstoffatmung gegeben sind, zu vermeiden, untersuchte THUNBERG[2]) in einer anderen Versuchsreihe den Einfluß des Sauerstoffdruckes auf die Atmung niederer Tiere (Limax agrestis, Tenebrio molitor und Lumbricus terrestris) und stellte auch hier eine Abhängigkeit der Sauerstoffatmung von dem Sauerstoffdruck fest. Die Sauerstoffaufnahme sank nicht nur, wie zu erwarten, bei Erniedrigung des Partiardruckes unter die Norm, sondern stieg auch bei Erhöhung des Partiardruckes über die Norm. Aus diesen Versuchen leitete THUNBERG eine Kurve des Ablaufs der Oxydationsprozesse ab, welche mit der Dissoziations-

företeelserna (mit deutscher Inhaltsübersicht). Upsala Läkareförenings Förhandlingar, Bd. 8, Häft 3 og 4.

1) Vgl. p. 316.

2) T. THUNBERG, Der Gasaustausch einiger niederer Tiere in seiner Abhängigkeit vom Sauerstoffpartiardruck. Skandin. Arch., Bd. 17, 1905, p. 133.

kurve des Oxyhämoglobins eine große Aehnlichkeit aufweist, und gleichfalls asymptotisch verläuft. THUNBERG kommt dadurch zu der Vorstellung, daß auch den Oxydationsprozessen ein ähnlicher Vorgang zu Grunde liegt, wie der Oxydation und Reduktion des Hämoglobins, und erläutert an der Hand des GULDBERG-WAAGEschen Massenwirkungsgesetzes, daß die Biogenhypothese mit dieser Annahme gut vereinbar ist. Der gesteigerte Sauerstoffdruck würde eine raschere Restitution des „Oxybiogens" herbeiführen, die größere Konzentration des Oxybiogens aber wiederum einen stärkeren Zerfall desselben im Gefolge haben, woraus eine allgemeine Steigerung der Oxydationsvorgänge resultieren würde. THUNBERG betont jedoch selbst, daß nicht nur die Biogenhypothese, sondern auch jede andere, nach welcher ein Stoff wechselweise Sauerstoff aufnimmt und wieder abgibt, hiermit im Einklang steht. Auch dies scheint mir noch zu eng gefaßt. Offenbar ist nämlich auch die von uns vertretene Anschauung, welche eine Oxydation von intermediären Produkten primärer Spaltungsprozesse annimmt, mit dieser Auffassung vereinbar. Denn gemäß dem Massenwirkungsgesetz würde die höhere Sauerstoffkonzentration eine raschere Oxydation dieser Zerfallsprodukte veranlassen; die raschere Entfernung der Zerfallsprodukte aber müßte wieder zu einer Verstärkung der primären Spaltungsprozesse führen, wie umgekehrt deren Ansammlung bei niederem Sauerstoffdruck zu einer Einschränkung derselben führen müßte, eine Annahme, zu welcher wir in der Tat im vorangehenden gelangt sind. Die Feststellung einer Abhängigkeit der Oxydationsprozesse von der Sauerstoffkonzentration im Sinne THUNBERGS würde also über den Mechanismus der Sauerstoffatmung durchaus nichts Bestimmtes aussagen, und ich glaube daher von einer weiteren Diskussion dieser Frage absehen zu können. Jedenfalls hat THUNBERG das Verdienst, die modernen Vorstellungen der physikalischen Chemie den Betrachtungen über den Ablauf der Oxydationsprozesse im tierischen Organismus zu Grunde gelegt und gezeigt zu haben, daß die Anschauung, nach welcher die Zelle ihren Sauerstoffverbrauch selber reguliere, keineswegs so einfach und selbstverständlich ist, wie man gegenwärtig fast allgemein anzunehmen scheint.

Ich möchte jedoch bemerken, daß THUNBERG bei der Deutung seiner Versuche lediglich die Veränderungen der Sauerstoffaufnahme berücksichtigt, nicht aber jene der Kohlensäureabgabe, die den ersteren nicht vollkommen parallel gehen. Ich finde, daß in weitaus dem größten Teile der angeführten Versuche die Kohlensäureabgabe nicht in demselben Maße ansteigt, wie die Sauerstoffaufnahme, wo

aus eine Verringerung des respiratorischen Quotienten resultiert, die offenbar zu Gunsten einer Sauerstoffspeicherung spräche. Doch sind analoge Aenderungen in vielen Versuchen auch unter den gleichen physiologischen Bedingungen zu beobachten und die Schwankungen auch unter normalen Verhältnissen außerordentlich groß. Dies mahnt jedenfalls zu großer Vorsicht bei der Deutung der Versuche, da die Fehlerquellen schwer zu übersehen, jedenfalls aber, wie THUNBERG selbst zugibt, bedeutend sind.

Im Anschluß hieran möchte ich noch anführen, daß auch HALLIBURTON [1]) die Anschauung vertritt, „daß die Rolle des Sauerstoffs mehr auf der konstruktiven als auf der destruktiven Seite des Stoffwechsels liegt“ [2]), weshalb er den Ausdruck „Oxygenation“ statt des Wortes Oxydation vorschlägt. Als Stütze dieser Anschauung führt er merkwürdigerweise eine Versuchsreihe von THUNBERG [3]) über den Gasaustausch des ausgeschnittenen Warmblüternerven an, in welcher die Sauerstoffaufnahme die Kohlensäureausscheidung übertraf. Nun sind zunächst die Versuche THUNBERGS, wie dieser selbst angibt, keineswegs als Ausdruck des normalen Verhaltens zu betrachten; denn wie FRÖHLICH und TAIT [4]) gezeigt haben, verliert der Warmblüternerv nach Aufhören der Blutzufuhr alsbald seine Erregbarkeit. Ganz abgesehen davon aber, daß das, was THUNBERG an den zusammengeknäulten Stücken des ausgeschnittenen Kaninchennerven bestimmte, wohl nichts anders als die Atmung der oberflächlichen Schichten eines absterbenden Nervengewebes bei Zimmertemperatur, nicht aber die normale Atmung des Warmblüternerven war, abgesehen ferner davon, daß in der zweiten von THUNBERG mitgeteilten Versuchsreihe, die HALLIBURTON nicht wiedergibt, das Verhältnis gerade umgekehrt war, die Kohlensäureausscheidung nämlich die Sauerstoffaufnahme übertraf, kann doch auf keinen Fall aus einem Ueberwiegen der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureabgabe ohne weiteres auf eine Sauerstoffspeicherung geschlossen werden, da doch der respiratorische Quotient bei allen aëroben Organismen und Geweben unter normalen Bedingungen kleiner als 1 ist, und, wenn nicht ausschließlich Kohlehydrate verbrannt werden,

---

1) W. D. HALLIBURTON, Die Biochemie der peripheren Nerven. Ergebnisse der Physiol., 4. Jahrg., 1905, p. 24.

2) a. a. O., p. 51.

3) T. THUNBERG, Mikro-respirometrische Untersuchungen. Centralbl. f. Physiol., Bd. 18, 1904, p. 553.

4) FRÖHLICH u. TAIT, Zur Kenntnis der Erstickung und Narkose des Warmblüternerven. Zeitschr. f. allgem. Pysiol., Bd. 4, 1904, p. 105.

ja auch sein muß. Nur eine Verkleinerung des respiratorischen Quotienten gegenüber der Norm könnte im Sinne einer „Oxygenation“ gedeutet werden.

e) Die von der Nahrung unabhängigen Schwankungen des respiratorischen Quotienten.

Damit gelangen wir zu der letzten Gruppe von Argumenten, die zu Gunsten einer Sauerstoffspeicherung im Organismus angeführt werden können. Wie schon in der Einleitung erwähnt, waren PETTENKOFER und VOIT[1]) die ersten, welche die Annahme einer solchen Speicherung auf die von ihnen beobachteten Schwankungen des respiratorischen Quotienten stützten. Aber gerade die beweisendsten ihrer Versuche, bei denen ein sehr bedeutender Unterschied zwischen den respiratorischen Quotienten während des Schlafens und des Wachens gefunden worden war, erwiesen sich nachträglich als irrig, durch Versuchsfehler bedingt, und wurden von VOIT[2]) selbst richtig gestellt; die späteren unter VOITS Leitung angestellten Versuche von LEVIN[3]) ergaben keine erheblichen Differenzen mehr. Gleichwohl steht die Tatsache fest, daß ein bedeutendes Ansteigen des respiratorischen Quotienten sogar über die Einheit stattfinden kann unter allen jenen Bedingungen, welche zu einer Insufficienz der Sauerstoffatmung führen, also sowohl bei absolutem Sauerstoffmangel infolge Sinkens des Sauerstoffdrucks unter eine gewisse Grenze, wie bei relativem Sauerstoffmangel infolge übermäßiger Steigerung des Sauerstoffbedarfs, z. B. bei anstrengender Arbeitsleistung.

Die Vergrößerung des respiratorischen Quotienten bei absolutem Sauerstoffmangel kommt meist in der Weise zu stande, daß die Kohlensäureausscheidung nicht so stark absinkt wie die Sauerstoffaufnahme. Dieses Verhalten war bereits von FRIEDLÄNDER und HERTER[4]) bei Respirationsversuchen mit sauerstoffarmen Gasgemischen beobachtet worden. KEMPNER[5]) bestätigte diese Beobach-

---

1) Vgl. p. 318.

2) C. VOIT, Ueber die Wirkung der Temperatur der umgebenden Luft auf die Zersetzungen im Organismus der Warmblüter. Ztschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, p. 57.

3) L. LEVIN, Respirationsversuche am schlafenden Menschen. Ztschr. f. Biol., Bd. 17, 1881, p. 71.

4) FRIEDLÄNDER u. HERTER, Ueber die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den tierischen Organismus. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 3, 1879, p. 19.

5) KEMPNER, Einfluß des O-Gehaltes der Luft auf die tierische Oxydation. Arch. f. [An. u.] Pysiol., 1884, p. 396.

tung, die ihm zu Gunsten der Anschauung zu sprechen schien, daß im Körper unabhängig von den Oxydationsprozessen Spaltungsprozesse stattfinden, die mit Kohlensäureproduktion einhergehen. LÖWY[1]) beobachtete ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten bei einem Sinken des Sauerstoffdruckes in den Alveolen unter 40—45 mm Hg; dies war jedoch in einem Teile der Versuche durch eine absolute Erhöhung der Kohlensäureausscheidung bedingt, eine Erscheinung, die auch von v. TERRAY[2]) beobachtet wurde.

Vor kurzem hat SPALLITTA[3]) bei hochgradiger Verdünnung des Blutes durch Salzwasserinfusionen ein ungeheueres Ansteigen des respiratorischen Quotienten gefunden, doch konnte DELCHEF[4]) dieses Resultat nicht bestätigen.

KATZENSTEIN[5]) fand ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten bis über die Einheit als Nachwirkung größerer Arbeitsleistung, und LÖWY[6]) kam zu dem Resultate, daß ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten bei Arbeitsleistung nur dann zu beobachten sei, wenn die Sauerstoffversorgung der Muskeln unzureichend werde. Nach Ablauf der Arbeitsleistung beobachtete er zuweilen zunächst ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten über, dann ein Absinken desselben unter die Norm, bevor die normalen Verhältnisse sich wieder herstellten.

Für den Säugetiermuskel hatte, wie schon erwähnt, SZELKOW[7]) ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten während tetanischer Reizung beobachtet, durch stärkere Erhöhung der Kohlensäureausscheidung als der Sauerstoffaufnahme. Aber die späteren Untersuchungen von LUDWIG und SCHMIDT[8]) hatten dies nicht bestätigt

---

1) A. LÖWY, a. a. O.

2) P. v. TERRAY, Ueber den Einfluß des Sauerstoffgehaltes der Luft auf den Stoffwechsel. PFLÜGERS Arch., Bd. 65, 1897, p. 393.

3) F. SPALLITTA, Der Gasgehalt des Blutes nach Salzwasserinfusion. Centralbl. f. Physiol., Bd. 19, 1905, p. 97.

4) J. DELCHEF, Influence de la saignée et de la transfusion sur la valeur des échanges respiratoires. Arch. internat. de Physiol., Bd. 3, 1905/06, p. 408.

5) G. KATZENSTEIN, Ueber die Einwirkung der Muskeltätigkeit auf den Stoffverbrauch. PFLÜGERS Arch., Bd. 49, 1891, p. 330.

6) A. LÖWY, Die Wirkung ermüdender Muskelarbeit auf den respiratorischen Stoffwechsel. PFLÜGERS Arch., Bd. 49, 1891, p. 405.

7) Vgl. p. 318.

8) C. LUDWIG u. A. SCHMIDT, Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blute durch den reizbaren Säugetiermuskel strömen. Ber. üb. d. Verhandlg. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss., Bd. 20, 1867, p. 12.

und v. FREY[1]) beobachtete sogar ein Absinken des respiratorischen Quotienten während der Tätigkeit künstlich durchströmter Muskeln, infolge stärkerer Erhöhung der Sauerstoffaufnahme als der Kohlensäureausscheidung, ein Verhalten, das von KRAUS[2]) auch bei der Arbeitsleistung hochgradig anämischer Individuen festgestellt wurde. Daß THUNBERG[3]) am ausgeschnittenen Froschmuskel in Luft oder einem sauerstoffärmeren Gasgemisch einen viel höheren respiratorischen Quotienten beobachtete als in einer Sauerstoffatmosphäre, wurde bereits erwähnt. Ebenso konstatierte er[4]), daß bei Erwärmung des Muskels eine Verschiebung des Verhältnisses zu Ungunsten der Sauerstoffaufnahme stattfindet, indem bei einer Erwärmung des Muskels um 10° C die Kohlensäureausscheidung etwa auf das Elffache, die Sauerstoffaufnahme hingegen nur etwa auf das Neunfache ansteigt.

Nicht bloß ein (abnorm hoher) Ueberschuß der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureausscheidung, sondern auch die Beobachtung des umgekehrten Verhaltens ist vielfach als Argument zu Gunsten einer Sauerstoffspeicherung angeführt worden, indem man, ausgehend von der Anschauung, daß die Kohlensäure nur von Oxydationsprozessen herrühren könne, folgerte, daß das Plus an Sauerstoff, welches in der Kohlensäure zum Vorschein komme, vorher im Körper zurückgehalten worden sein müsse. Aber die Verhältnisse sind in Wahrheit recht kompliziert und in einem großen Teil der Fälle ist das Ueberwiegen der Kohlensäureausscheidung auf rein physikalische Momente zurückzuführen.

So muß z. B. bei Herabsetzung des Sauerstoffdruckes unter eine gewisse Grenze die dyspnoische Atmung durch die stärkere Ventilation der Lunge zu einer rascheren Ausscheidung der im Körper gebildeten Kohlensäure führen, während die Sauerstoffaufnahme eben infolge des geringeren Sauerstoffgehaltes vermindert ist. In besonders hohem Maße tritt dies in verdünnter Luft ein und bekanntlich hat Mosso

---

1) M. v. FREY, Versuche über den Stoffwechsel des Muskels. Arch. f. [An. u.] Physiol., 1885, p. 533.

2) FR. KRAUS, Ueber den Einfluß von Krankheiten, besonders von anämischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 22, 1893, p. 449 u. 573.

3) Vgl. p. 368.

4) T. THUNBERG, Den isolerade grodmuskelns gasutbyte i dess beroende af olika temperaturer, Upsala Läkareförenings Förhandlingar, Bd. 9, häft 2 og 3. — Herr Professor THUNBERG war so liebenswürdig, mir einige deutsche Erläuterungen zu seiner Arbeit zu senden, wofür ich ihm auch hier meinen besten Dank sage.

in einer Reihe von Arbeiten diese Kohlensäureverarmung des Blutes, die „Akapnie“, für die Erscheinungen der Bergkrankheit verantwortlich zu machen gesucht. Aehnlich sollen die Verhältnisse nach LÖWY [1]) auch bei den als Nachwirkung der Arbeitsleistung zu beobachtenden Aenderungen des respiratorischen Quotienten liegen: Auch die Arbeitsleistung erzeugt, wie bekannt, eine Steigerung der Atemtätigkeit, welche die Muskelaktion meist noch eine Zeitlang überdauert. Während nun die Sauerstoffaufnahme nach Beendigung der Arbeitsleistung sogleich zur Norm zurückkehren würde, bliebe die Kohlensäureabgabe infolge der noch gesteigerten Atemtätigkeit erhöht, wodurch eine Vergrößerung des respiratorischen Quotienten zu stande käme. Nach Rückkehr der normalen Atemtätigkeit würde in dem abnorm kohlensäurearmen Blute zuerst wieder eine Zurückhaltung der Kohlensäure stattfinden, daher die darauffolgende Verkleinerung des respiratorischen Quotienten.

Zu diesen rein mechanischen Momenten treten aber vermutlich noch chemische hinzu. Unter dem Einfluß des Sauerstoffmangels kommt es nämlich, wie wir später noch besonders erörtern werden, zu einer Verminderung der Blutalkaleszenz, woraus eine stärkere Austreibung der Kohlensäure resultieren muß, worauf besonders v. TERRAY [2]) hingewiesen hat. Diese Momente allein also vermögen für einen großen Teil der Fälle die Veränderungen des respiratorischen Quotienten bereits vollkommen zu erklären.

Doch muß dies keineswegs für alle Fälle gelten. Ich glaube aber, daß auch wirkliche und nicht bloß scheinbare Schwankungen in dem Verhältnisse zwischen Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe durchaus nicht notwendig eine Sauerstoffspeicherung beweisen, sondern durch die Auffassung, daß es sich um primäre Spaltungsprozesse mit nachträglicher Oxydation der Spaltungsprodukte handle, ebensogut, wenn nicht besser erklärbar sind. Ein Beispiel möge dies erläutern:

Gehen wir der Einfachheit halber von einem der gewöhnlichsten Spaltungsprozesse aus, der Alkoholgärung, und nehmen wir an, es finde primär eine Zerlegung des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlensäure und sekundär eine Oxydation des Alkohols zu Kohlensäure und Wasser statt.

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_6O + 2\,CO_2 \quad . \; . \; . \; . \quad 1$$

$$2\,C_2H_6O + 6\,O_2 = 6\,H_2O + 4\,CO_2 \quad . \; . \; . \; . \quad 2$$

1) A. LÖWY, a. a. O.

2) P. v. TERRAY, a. a. O.

Der erste Prozeß, bei welchem zwei Moleküle CO_2 gebildet werden, verläuft ohne Aufnahme freien Sauerstoffs. Zur Oxydation der beiden Alkoholmoleküle hingegen ist die Aufnahme von 6 O_2-Molekülen erforderlich, die zur Bildung von 4 CO_2-Molekülen führt. Solange die Oxydation des Alkohols sich an die primäre Spaltung des Zuckers anschließt, wird der respiratorische Quotient = 1 sein, denn es werden 6 Moleküle O_2 aufgenommen und 6 Moleküle CO_2 ausgeschieden. Nehmen wir aber an, daß bei Unzulänglichkeit der Sauerstoffatmung — sei es infolge übermäßigen Ansteigens des Sauerstoffbedarfs (z. B. bei ermüdender Arbeitsleistung), sei es infolge der ungenügenden Sauerstoffzufuhr (z. B. bei Erniedrigung des Sauerstoffdruckes unter eine gewisse Grenze) — die Oxydation der Spaltungsprodukte mit den Spaltungsprozessen nicht gleichen Schritt halten kann, so daß es zu einer den asphyktischen Zustand oder die Ermüdung (s. u.) charakterisierenden Anhäufung der Spaltungsprodukte (in dem gewählten Beispiel: des Alkohols) kommt, so muß infolge des Ueberwiegens der ersten Gleichung über die zweite mehr Kohlensäure ausgeschieden als Sauerstoff aufgenommen werden, d. h. der respiratorische Quotient muß ansteigen; wenn dann in der darauffolgenden Erholung die nachträgliche Oxydation der angesammelten Erstickungs- oder Ermüdungsstoffe erfolgt, so muß dies ein Ueberwiegen der zweiten Gleichung zur Folge haben, in welcher die Sauerstoffaufnahme die Kohlensäurebildung übertrifft, und der respiratorische Quotient muß unter die Norm sinken.

Die Anhäufung von Alkohol bei Sauerstoffmangel, wie sie in dem oben gewählten Beispiel eintreten würde, ist im Pflanzenreiche eine sehr gewöhnliche Erscheinung. Bei den tierischen Organismen dürfte es sich vornehmlich um andersartige Stoffe handeln (s. u.); doch ist es klar, daß mutatis mutandis die gleichen Verhältnisse zwischen Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme überall dort bestehen müssen, wo bei der primären Spaltung gleichzeitig Kohlensäure und Reduktionsprodukte gebildet werden. Es würden also auch hier Aenderungen des respiratorischen Quotienten im angedeuteten Sinne noch keineswegs eine Sauerstoffspeicherung beweisen.

Ebensowenig ist dies nun notwendig bei denjenigen Aenderungen des respiratorischen Quotienten der Fall, bei welchen ohne vorangegangene Steigerung ein Absinken desselben, also ein über die Norm hinausgehendes Ueberwiegen der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureabgabe zu beobachten ist. In der Tat wird wohl niemand

annehmen, daß das von v. FREY[1]) beim Tetanisieren des überlebenden Säugetiermuskels und das von KRAUS[2]) bei der Arbeitsleistung schwer anämischer Individuen beobachtete Absinken des respiratorischen Quotienten auf einer Aufspeicherung von Sauerstoff beruhe, für welche die Bedingungen offenbar die denkbar ungünstigsten wären. Es kann vielmehr bloß die Erklärung zutreffend sein, die von den beiden Autoren gegeben wurde, daß nämlich — eben wegen des bestehenden Sauerstoffmangels — die Oxydation nicht bis zu den Endprodukten, d. h. bis zur Bildung von Kohlensäure geführt wurde.

Es ist nun aber denkbar, daß bei einer derartigen unvollkommenen Oxydation Stoffe gebildet werden, welche keine Abfallsprodukte darstellen, sondern wertvolles, im Organismus noch weiter verwendbares Material, daß also dieser Vorgang nicht notwendig eine Erscheinung des Sauerstoffmangels zu sein braucht, sondern geradezu ein physiologisches Erfordernis darstellen kann. Derartige Verhältnisse sind in der Tat in der Pflanzenphysiologie bereits seit langem bekannt, nämlich die besonders an Oelsamen zu beobachtende Bildung von Kohlehydraten aus Fett unter Sauerstoffaufnahme (Vinkulationsatmung). Ein analoger Prozeß aber findet höchstwahrscheinlich auch im tierischen Organismus unter gewissen Bedingungen statt. REGNAULT und REISET[3]) waren die ersten, welche eine Erklärung für die merkwürdige Erscheinung fanden, daß winterschlafende Tiere trotz kontinuierlichen Hungerns eine zeitweise Gewichtszunahme aufweisen können. Sie fanden nämlich, daß der respiratorische Quotient im Winterschlaf in ungeheurem Maße sinkt, so daß die Gewichtszunahme auf das Ueberwiegen der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäure- und Wasserausscheidung zurückzuführen ist. Diese merkwürdige Beobachtung ist in der Folge von mehreren Forschern bestätigt worden, zuletzt von PEMBREY[4]), welcher den respiratorischen Quotienten bei winterschlafenden Haselmäusen bis 0,23 heruntergehen sah! Da nun die Winterschläfer trotz kontinuierlichen Hungerns ihren Glykogenvorrat nicht einbüßen, so erklärte bereits VOIT[5]) das

---

1) M. v. FREY, a. a. O.
2) FR. KRAUS, a. a. O.
3) Vergl. p. 318.
4) M. A. PEMBREY, Observations upon the respiration and temperature of the marmot. Journ. of Physiol., Vol. 27, 1901, p. 66. — Further observations upon the respiratory exchange and temperature of hibernating mammals. Journ. of Physiol., Vol. 29, 1903, p. 195.
5) C. VOIT, Ueber die Wirkung der Temperatur etc., a. a. O.

außerordentliche Ueberwiegen der Sauerstoffaufnahme durch eine unvollkommene Oxydation von Eiweiß oder Fett zu Glykogen. Auch PEMBREY führt die zu beobachtende Gewichtszunahme auf Bildung von Glykogen aus Fett zurück. Dies harmoniert vollkommen mit der Beobachtung, daß bei hungernden Tieren das Fett verschwindet, der Zuckergehalt des Blutes aber sich auch nach Aufzehrung des Glykogenvorrates konstant erhält, was wohl auch nur durch eine Bildung von Zucker aus Fett erklärbar ist[1]); und in der Tat haben LEHMANN und ZUNTZ[2]) an den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt so niedrige respiratorische Quotienten gefunden, daß sie daraus auf eine Zurückhaltung von Sauerstoff durch unvollkommene Oxydation von Fett oder Eiweiß schlossen, deren Produkte vielleicht bei der Muskeltätigkeit verwendet würden.

Die Möglichkeit also, daß auch unter normalen Umständen eine gewisse Menge von Sauerstoff im Körper zurückgehalten werden kann, muß ohne weiteres zugegeben werden. Daß aber diese Form der „Sauerstoffspeicherung" nichts zu tun hat mit der Anschauung, welche einen Vorrat an Sauerstoff in leicht dissociierbarer Bindung annimmt, braucht wohl kaum besonders hervorgehoben zu werden.

Wir haben im vorangehenden die verschiedenen Argumente, die zu Gunsten der Annahme einer Sauerstoffspeicherung angeführt wurden, durchgegangen, und haben keines stichhaltig gefunden, sofern man unter der Sauerstoffspeicherung die Ansammlung eines Oxydationszwecken dienenden Vorrates an leicht aktivierbarem Sauerstoff in den Zellen der höheren Organismen versteht. Es sei aber daran erinnert, daß der Organismus der höheren Tiere ja tatsächlich einen Sauerstoffspeicher von wunderbarer Vollkommenheit besitzt, dem fast alle den Sauerstoffdepots zugeteilten Eigenschaften zukommen, nämlich das Blut. Bei manchen niederen Tieren, bei denen der respiratorische Farbstoff nicht auf ein eigenes Gewebe beschränkt ist, sondern auch in den Zellen selbst seinen Sitz hat, wie z. B. bei den im Meeresschlamm wohnenden Sipunculiden[3])

1) G. v. BUNGE, Lehrb. d. Physiol. u. pathol. Chemie, 4. Aufl., Leipzig 1898, p. 376.

2) LEHMANN und ZUNTZ, Der respiratorische Stoffwechsel, in: LEHMANN, MÜLLER, MUNK, SENATOR und ZUNTZ, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen, VIRCHOWS Arch., Bd. 131, Suppl., 1893, p. 182 f.

3) Vergl. S. BAGLIONI, Ueber das Sauerstoffbedürfnis des Zentralnervensystems bei Seetieren. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 415.

oder bei verschiedenen Farbstoffbakterien [1]) wird diese Sauerstoffspeicherung in der Tat zu einer intracellularen.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß in gewissem Sinne auch die assimilatorische Funktion des Chlorophylls und anderer reduzierender Substanzen als Sauerstoffspeicherung aufgefaßt werden kann, weil der bei der Reduktion frei werdende Sauerstoff gewiß auch im Organismus Verwendung finden kann. Daß hier in der Tat ein Uebergang von „assimilatorischen" zu „respiratorischen" Substanzen, von „Kohlenstoffüberträgern" zu „Sauerstoffüberträgern" vorliegt, scheint mir aus den Untersuchungen von ENGELMANN [2]) hervorzugehen, der an verschiedenen Infusorien die Fähigkeit beobachtete, auf Kosten des Sauerstoffs zu leben, den sie selbst unter dem Einfluß des Lichtes abspalten, eine Beobachtung, die später von KÜHNE [3]) für grüne Pflanzen (Characeen) bestätigt wurde.

VI. Erstickung und Ermüdung.

In seinen Durchspülungsversuchen an mit Strychnin vergifteten Fröschen hatte VERWORN [4]) beobachtet, daß nach Verdrängung des Blutes durch sauerstofffreie Kochsalzlösung und Abstellung der künstlichen Durchspülung mit derselben zunächst eine Unerregbarkeit auftritt, welche durch Wiederherstellung der Durchströmung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung wieder behoben werden kann. Alsbald aber ist dies nicht mehr möglich, und es bedarf, um jetzt noch eine Erholung zu erzielen, der Zufuhr von Sauerstoff. VERWORN glaubte auf diese Weise eine scharfe Sonderung zweier die Unerregbarkeit veranlassender Momente gewonnen zu haben: der Ermüdung durch Ansammlung von schädlichen Stoffwechselprodukten und der Erschöpfung durch Aufzehrung der Sauerstoffreserve; die erstere könnte einfach durch Fortspülung der angesammelten Stoffe, die letztere aber nur durch Zufuhr von Sauerstoff beseitigt werden. Unsere Versuche haben uns gezeigt, daß es sich bei der durch Zufuhr von Sauerstoff behebbaren Lähmung nicht um eine Erschöpfung

1) Vergl. W. PFEFFER, Ueber die lockere Bindung von Sauerstoff in gewissen Bakterien. Ber. über d. Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss., 1896, p. 379.

2) TH. W. ENGELMANN, Ueber Licht- und Farbenperzeption niederster Organismen. PFLÜGERS Arch., Bd. 29, 1882, p. 387.

3) W. KÜHNE, Ueber die Bedeutung des Sauerstoffs für die vitale Bewegung, 2. Mitt., Zeitschr. f. Biol., Bd. 36, 1898, p. 425.

4) M. VERWORN, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Centra des Rückenmarks. Arch. f. [Anat. u.] Physiol., 1900, Suppl., p. 152.

handelt, sondern gleichfalls um eine Ansammlung toxischer Stoffwechselprodukte, deren Beseitigung durch die Oxydation bewirkt wird. Es fragt sich aber, ob nicht doch eine Differenzierung möglich wäre zwischen dieser „Erstickung“ im engeren Sinne und einer „Ermüdung“ durch Ansammlung nicht oxydabler Zerfallsprodukte, deren Entfernung eben rein mechanisch durch Fortspülung erfolgt. Allein eine nähere Betrachtung zeigt, daß auch dies nicht der Fall ist.

Verworn dachte bei seinen „Ermüdungsstoffen“ in erster Linie an die Kohlensäure, besonders auf Grund der Versuche, die ich über die Wirkung derselben auf das Zentralnervensystem der Frösche angestellt hatte [1]), ließ aber auch die Möglichkeit offen, daß noch andere in Wasser lösliche Substanzen hierbei eine Rolle spielen. Was nun zunächst die letztere Möglichkeit anlangt, so wird diese durch die Versuche am isolierten Rückenmark von vornherein ausgeschaltet: denn da bei diesem überhaupt keine Zirkulation vorhanden ist, so könnten nicht flüchtige Ermüdungsstoffe überhaupt nicht entfernt werden, und wenn die Ansammlung solcher nicht oxydabler Stoffwechselprodukte die Unerregbarkeit bedingte, so könnte diese nicht durch bloße Zufuhr von Sauerstoff beseitigt werden. Daß dies aber auch an dem mit Strychnin vergifteten Rückenmark in der gleichen Weise der Fall ist wie beim normalen, davon habe ich mich durch eigene Versuche überzeugt. Es bleibt also nur die Kohlensäure zu berücksichtigen, welche beim isolierten Rückenmark kontinuierlich an die umgebende Atmosphäre abgegeben wird, beim ganzen Frosch aber nach Abstellung der Durchspülung sich in der Tat in größeren Mengen im Rückenmark ansammeln könnte, und wir haben nun zu untersuchen, ob diese Anhäufung von Kohlensäure die Ursache der zuerst auftretenden Lähmung darstellen kann.

Wir haben gesehen, daß das isolierte Rückenmark in reinem Sauerstoff etwa 21 cmm Sauerstoff pro Stunde verbraucht. Da normalerweise ein Ueberschuß der Sauerstoffaufnahme über die Kohlensäureausscheidung vorhanden ist, der sich nach unseren Versuchen auf etwa 2—4 cmm beläuft, so ist die Kohlensäurebildung dementsprechend geringer; nehmen wir jedoch der Einfachheit halber an, sie betrage 20 cmm. Nun produziert der Strychninfrosch allerdings eine viel größere Kohlensäuremenge, da aber die Erstickung bei ihm eine viel kürzere Zeit beansprucht (etwa $^2/_5$ der Erstickungszeit des normalen) [2]), so werden wir wohl annehmen dürfen, daß die Menge

1) H. Winterstein, Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf das Zentralnervensystem. Arch. f. [Anat. u.] Physiol., 1900, Suppl., p. 177.

2) O. Bondy, a. a. O.

der bis zum Eintritt der Erstickung produzierten Kohlensäure beim vergifteten wie beim unvergifteten Frosche annähernd die gleiche ist, denn in beiden Fällen ist die Erstickung ja bedingt durch einen gewissen Stoffumsatz, der nur das eine Mal rascher vor sich geht als das andere Mal. Die Erstickung des normalen Froschrückenmarks erfolgte in unseren Versuchen in längstens 2 Stunden; während dieser Zeit könnten also unter normalen Bedingungen höchstens 40 cmm Kohlensäure gebildet worden sein, in Wahrheit aber viel weniger, weil, wie schon früher erwähnt, die Kohlensäureproduktion nach Aufhören der Sauerstoffzufuhr sehr rasch absinkt. Auch hiervon aber hätte nur ein kleiner Teil sich im Rückenmark ansammeln können, erstens weil gerade beim Strychninfrosch die stärkste Kohlensäurebildung, welche jedenfalls die anhaltenden Tetani begleitet, in den allerersten Beginn des Versuches, nämlich in die Zeit der Ausspülung des Blutes, fällt und ein großer Teil der Kohlensäure daher fortgeschafft wird, und zweitens weil auch nach Aufhören der Durchströmung ein wenn auch langsames, so doch kontinuierliches Abdiffundieren der angesammelten Kohlensäure in die benachbarten Gewebe erfolgen muß.

Nehmen wir aber selbst den obigen, sicher um das Vielfache zu hohen Wert von 40 cmm an. Bei einem Volumen des Rückenmarkes von etwa 100 cmm würde, wenn das letztere aus Wasser bestehend gedacht wäre, bei einem Absorptionskoëffizienten von rund 1 (bei Zimmertemperatur) ein Kohlensäuredruck der Umgebung von 40 Proz. notwendig sein, um die angenommene Menge Kohlensäure im Rückenmark anzuhäufen. Da aber der Teilungskoëffizient der Kohlensäure für Lipoide größer als 1 ist, nämlich etwa 1,5 [1]), so würde in Wirklichkeit bereits ein noch geringerer Prozentgehalt der Atmosphäre an Kohlensäure diesen Erfolg erzielen. Nun habe ich aber gefunden [2]), daß selbst in einer Atmosphäre von 50 Proz. Kohlensäure, in welcher also der Kohlensäuregehalt der Nervenzentren viel größer sein muß, als dies auch nur im entferntesten bei Ansammlung der in den Geweben selbst gebildeten Kohlensäure der Fall sein kann, einige Stunden bis zum Eintritt der völligen Lähmung vergehen. Es ist also völlig ausgeschlossen, daß die Anhäufung von Kohlensäure die Ursache der bei Aufhören der Zirkulation zu beobachtenden Lähmung darstellt.

Diese kann vielmehr gleichfalls nur bedingt sein durch die An-

1) E. OVERTON, Studien über die Narkose, Jena 1901, p. 154.
2) H. WINTERSTEIN, a. a. O.

sammlung der die Erstickung überhaupt verursachenden oxydablen Substanzen, die, zum Teil wenigstens, in Wasser löslich sind und daher nicht bloß durch Oxydation, sondern, insoweit ihre Diffusion in das Gefäßsystem es ermöglicht, auch mechanisch durch einfache Fortspülung entfernt werden können; solange die Gesamtmenge der angehäuften Substanzen noch nicht sehr groß ist, kann daher auch auf diesem Wege eine Erholung bewirkt werden.

In der Tat hat PÜTTER[1]) kürzlich in schönen Versuchen den Nachweis geführt, daß bei Infusorien, bei denen infolge ihrer vergleichsweise sehr großen freien Oberfläche die Diffusionsbedingungen viel günstiger sind als bei den zu Geweben vereinigten Zellen, die Diffusion an die Umgebung allein, auch ohne Oxydationsprozesse, vollkommen ausreicht, um eine tödliche Ansammlung von Erstickungsstoffen zu verhindern. In einem geräumigen, mit sauerstofffreiem Wasser gefüllten Gefäß vermögen die Infusorien tagelang ohne Sauerstoff zu leben, und ihr Tod erfolgt erst in einer von ihrem Ernährungszustande abhängigen Zeit unter den Erscheinungen des Verhungerns, die nur wegen der mangelhaften Ausnutzung des Nährmaterials im anaëroben Leben rascher auftreten als unter den gleichen Bedingungen bei Sauerstoffzufuhr. Dieselben Infusorien hingegen ersticken im hängenden Tropfen, wo es rasch zu einer Anhäufung von Erstickungsstoffen kommt, zum Teil in wenigen Minuten; gewiß der schlagendste Beweis, daß die Erstickung keine „Erschöpfung", sondern eine Vergiftung darstellt.

Der Uebertritt von Erstickungsstoffen in die Blutbahn ist schon seit langem bekannt. A. SCHMIDT[2]) war der erste, der das Vorhandensein sauerstoffbindender Substanzen im Erstickungsblute nachwies, PFLÜGER[3]) bestätigte seine Beobachtungen und sah in diesen Stoffen die Erreger der dyspnoischen Erscheinungen. Durch ein sehr interessantes Experiment haben BOHR und HENRIQUES[4]) das Auftreten solcher Stoffe bewiesen. Sie versperrten bei Hunden den Aortenbogen durch einen elastischen Ballon und setzten so bei

1) A. PÜTTER, Die Atmung der Protozoen. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 5, 1905, p. 566.

2) A. SCHMIDT, Die Atmung innerhalb des Blutes. Ber. über die Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss., Bd. 19, 1867, p. 99.

3) E. PFLÜGER, Ueber die Ursache der Atembewegungen sowie der Dyspnoe und Apnoe. PFLÜGERS Arch., Bd. 1, 1868, p. 61.

4) BOHR et HENRIQUES, Recherches sur le lieu de la consommation de l'oxygène et de la formation de l'acide carbonique dans l'organisme. Archives de physiol., 5. Série, T. 9, 1897, p. 459.

intaktem Herz-Lungenkreislauf die Blutversorgung im ganzen übrigen Körper auf ein Minimum herab. Trotzdem betrug die Größe des Gaswechsels noch etwa $^2/_3$, und nach noch weiterer Einschränkung der sehr spärlichen Kollateralbahnen noch etwa die Hälfte des normalen. Erst die vollständige Aufhebung des Blutlaufes (durch gleichzeitige Sperrung der Vena cava inf.) drückte den Gaswechsel auf einen sehr geringen Wert herunter. Da bei dem sehr geringfügigen Blutlauf die Zu- und Abfuhr der Blutgase nur einen sehr unbeträchtlichen Wert haben konnte, so muß die Erklärung dieser Erscheinung darin gesucht werden, daß durch den langsamen Blutstrom die Stoffwechselprodukte aus den abgesperrten Geweben entfernt und erst im Lungenkreislauf oder (wie BOHR annimmt) im Lungengewebe oxydiert wurden. —

Die Erholung von der Erstickung beansprucht beim isolierten Rückenmark erheblich längere Zeit als bei der Durchspülung des ganzen Frosches. Die Ursache hierfür kann, wie wir ausführlich erörtert haben, nicht in einem zu langsamen Eindiffundieren des Sauerstoffs gesucht werden; sie dürfte wohl hauptsächlich in dem niedrigeren Sauerstoffdruck zu suchen sein, unter welchem die Nervenzentren bei dieser Methode stehen. Denn während bei der Durchspülung mit einer sauerstoffgesättigten Lösung der Sauerstoff in unmittelbare Nähe der Nervenzellen gebracht wird, in denen daher der Sauerstoffdruck nur wenig unterhalb jenes der Spülflüssigkeit liegt, muß der Sauerstoff beim isolierten Rückenmark in das Innere hineindiffundieren, und selbst in einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff werden bloß die äußersten Schichten mit Sauerstoff gesättigt sein, die inneren hingegen unter einem wesentlich niedrigeren Sauerstoffdruck stehen, bei welchem die Oxydation der Erstickungsstoffe auch langsamer vor sich gehen wird. Es ist aber nach den vorangegangenen Ausführungen nicht unwahrscheinlich, daß zu der Schnelligkeit der Erholung bei der Durchspülungsmethode auch der Umstand beiträgt, daß hier zu der Oxydation der Erstickungsstoffe auch noch die mechanische Fortspülung derselben hinzukommt. Dies mag umgekehrt auch wieder die Ursache abgeben, warum BAGLIONI[1]) in seinen Versuchen am isolierten Rückenmark die Erstickung erheblich früher eintreten sah als BONDY[2]) bei den gleichen Fröschen mit der Durchspülungsmethode (im Mittel $^3/_4$ Stunden gegenüber

1) S. BAGLIONI, La fisiologia del midollo spinale isolato. Ztschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904, p. 384.
2) O. BONDY, a. a. O.

1¼ Stunden). Bei der letzteren wird ein Teil der Erstickungsstoffe immer wieder fortgespült und der Eintritt der Unerregbarkeit dadurch hinausgeschoben.

Es besteht also kein prinzipieller Gegensatz zwischen der Ermüdung und der Erstickung der Nervenzentren. Die erstere stellt nur eine leichtere Form der letzteren dar. Daß es sich beim Muskel nicht anders verhält, ergibt sich aus zahlreichen Beobachtungen: Schon KRONECKER[1]) hat, ehe er auf die Theorie von der Belanglosigkeit des Sauerstoffs verfiel, die große Bedeutung desselben für die Erholung des ermüdeten Muskels hervorgehoben. Im Jahre 1887 hat MOSSO[2]) gezeigt, daß das Blut eines ermüdeten Tieres, das man einem anderen injiziert, bei diesem Ermüdungserscheinungen hervorruft. GEPPERT und ZUNTZ[3]) haben dann den Nachweis geführt, daß die bei jeder erheblicheren Muskelanstrengung zu beobachtende Verstärkung der Atemtätigkeit nicht auf einer Aenderung des Gasgehaltes des Blutes beruht, sondern darauf, daß die Muskeln bei ihrer Tätigkeit Stoffe an das Blut abgeben, welche eine Erregung der Atemzentren bewirken. LÖWY[4]) untersuchte die Natur dieser Stoffe näher, er fand, daß der während der Muskeltätigkeit abgesonderte Harn einem anderen Tiere injiziert, keinerlei abnorme toxische Erscheinungen hervorruft, und daß andererseits die Unterbindung der Nierengefäße und die dadurch bewirkte Verhinderung des Ausscheidung der von den Muskeln an das Blut abgegebenen Substanzen von keinerlei Einfluß auf die durch sie erzeugten Erregungserscheinungen ist, die auch unter diesen Umständen in der gleichen Zeit wie unter normalen nach Aufhören der Muskeltätigkeit wieder verschwinden. Aus diesen Versuchen geht also mit Sicherheit hervor, daß es sich bei diesen Ermüdungsstoffen nicht um Ausscheidungsprodukte handelt, sondern „daß man es mit leicht oxydierbaren, während der Dyspnoe im Körper des Versuchstieres selbst der Zerstörung anheimfallenden Stoffen zu tun hat“[5]).

---

1) H. KRONECKER, Ueber die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln. Ber. üb. d. Verhandl. d. sächs. Gesellsch. d. Wiss. Bd. 23, 1871/72, p. 690.

2) Vgl. A. MOSSO, Die Ermüdung, Leipzig 1891, p. 119.

3) GEPPERT u. ZUNTZ, Ueber die Regulation der Atmung. PFLÜGERS Arch., Bd. 42, 1888, p. 189.

4) A. LÖWY, Beitrag zur Kenntnis der bei Muskeltätigkeit gebildeten Atemreize. PFLÜGERS Arch., Bd. 42, 1888, p. 281.

5) a. a. O., p. 284.

Vollkommen in Einklang hiermit stehen die Versuche von ABELOUS[1]), der die Menge der unter verschiedenen Umständen in den Geweben gebildeten oxydablen Substanzen durch nachträgliche Oxydation derselben in den alkoholischen Extrakten der Gewebe bestimmte. Er fand, daß beim Kaninchen ebenso wie beim Frosch die Menge der reduzierenden Substanzen des Muskels beim Tetanisieren desselben zunimmt, und daß bei erhaltener Zirkulation das Blut von Kaninchen nach längerem Tetanisieren der Muskeln einen Zuwachs an reduzierenden Substanzen aufweist, ebenso auch die Gewebsextrakte eines tetanisierten Frosches. Und so gelangt ABELOUS zu dem Schlusse[2]): „La quantité supplémentaire d'oxygène qu'un muscle absorbe pendant un travail excessif ne suffit pas pour oxyder l'excédant de matières réductrices qui résultent de dédoublements plus actifs, témoins d'une vie anaérobie plus intense."

Den direktesten Beweis schließlich für die Identität der Erstickung und der Ermüdung des Muskels liefern die Versuche von JOTEYKO[3]), welche fand, daß ein völlig ermüdeter Froschmuskel in einer sauerstofffreien Atmosphäre sich nicht zu erholen vermag, und vor allem jene von FLETCHER[4]), welcher zeigte, daß die Ermüdung des arbeitenden Froschmuskels um so rascher eintritt, je geringer die Stauerstoffzufuhr ist, ein Resultat, das neuerdings auch von POLIMANTI[5]) bestätigt wurde. Sehr mit Unrecht also bezeichnet PÜTTER[6]), der an Infusorien die Lähmung durch oxydable und jene durch inoxydable Stoffwechselprodukte zu differenzieren vermochte, die letzteren als „Ermüdungsstoffe". Denn im Nerven- wie im Muskelsystem ist die Ermüdung der Hauptsache nach weder auf eine Erschöpfung, noch auf eine Vergiftung durch Kohlensäure oder andere nicht weiter oxydierbare Zerfallsprodukte zurückzuführen; sie beruht vielmehr auf einer Anhäufung oxydabler Substanzen und stellt eine leichte Erstickung infolge Unzulänglichkeit der Sauerstoffatmung dar. — Eine Vergiftung durch Ansammlung

1) J. E. ABELOUS, Dosage des matières extractives réductrices dans les organes. Archives de physiol., Série 5, T. 9, 1897, p. 1.

2) a. a. O., p. 6.

3) J. JOTEYKO, La fatigue et la respiration élementaire du muscle, Paris 1896. — zit. nach VERWORN, Allg. Physiol., 4. Aufl., Jena 1903, p. 499.

4) W. M. FLETCHER, The relation of oxygen to the survival metabolism of muscle. Journ. of Physiol., Vol. 28, 1902, p. 474.

5) O. POLIMANTI, Ricerche sulla fisiologia generale dei muscoli, Roma 1906.

6) A. PÜTTER, a. a. O.

inoxydabler Stoffwechselprodukte ist nur unter ganz abnormen Bedingungen zu beobachten, wenn bei ausreichender Sauerstoffzufuhr die Ausscheidung dieser Substanzen behindert ist. Hierher gehört z. B. die Kohlensäureintoxikation bei Atmung in einem abgesperrten Luftraum von hohem Sauerstoffgehalt, oder die Urämie bei Insufficienz der Nierentätigkeit, also Erscheinungen, die niemand als „Ermüdung" bezeichnen wird.

VII. Die Natur der Erstickungsstoffe.

Scheint mir nach alledem die Auffassung der Erstickung und Ermüdung als Folge einer Anhäufung leicht oxydabler Stoffwechselprodukte zu den bestfundierten Theorien der Physiologie zu gehören, so ist doch über die Natur dieser Stoffe bis jetzt erst wenig ermittelt. Nur auf einige Punkte sei hier hingewiesen: Es ist bekannt, daß die Erstickung der verschiedenen Gewebe alsbald das Auftreten saurer Reaktion zur Folge hat. Diese Säuerung ist keine postmortale Erscheinung; sie tritt während des Lebens der Gewebe auf und kann wieder rückgängig gemacht werden; sie wird beschleunigt durch alle jene Momente, welche eine Steigerung der Stoffwechseltätigkeit im Gefolge haben, also durch Arbeitsleistung, Erhöhung der Temperatur etc. Gerade am Zentralnervensystem ist diese Erscheinung, wie aus den interessanten Untersuchungen LANGENDORFFS [1]) hervorgeht, in besonders schöner Weise zu beobachten: Die gegen Lackmus normalerweise alkalische Reaktion des Zentralnervensystens von Kalt- und Warmblütern geht bei Abklemmung der Blutzufuhr in die saure über. Wärme, Strychninvergiftung beschleunigen, Kälte verzögert den Eintritt dieser Erscheinung. Bei rechtzeitiger Freigabe des Blutstroms stellt sich zugleich mit der Erholung auch die normale Reaktion wieder her. Ganz ähnlich waren die Verhältnisse auch beim Froschmuskel.

Auf die Abnahme der Blutalkalescenz bei Sauerstoffmangel haben wir schon früher hingewiesen. GEPPERT und ZUNTZ [2]) konnten dieselbe Erscheinung auch bei der durch Muskelarbeit erzeugten Dyspnoe feststellen. LEHMANN [3]), der im Anschluß an die Arbeit

1) O. LANGENDORFF, Zur Kenntnis der Zersetzungserscheinungen an den Muskeln und am Zentralnervensystem. Centralbl. f. med. Wissensch., 1882, No. 50. — Die chemische Reaktion der grauen Substanz. Neurolog. Centralbl., 1885, No. 24.

2) GEPPERT und ZUNTZ, a. a. O.

3) C. LEHMANN, Ueber den Einfluß von Alkali und Säure auf die Erregung des Atemzentrums. PFLÜGERS Arch., Bd. 42, 1888, p. 284.

von Geppert und Zuntz die Natur der bei der Muskelarbeit entstehenden Stoffe zu ergründen suchte, 'welche die Erregung der Atemzentren bewirken, kam auf Grund von Versuchen mit künstlicher Herabsetzung der Blutalkalescenz durch Säureinjektion zu dem Schluß, „daß die durch die Muskeltätigkeit erfolgte Acidulierung des Blutes einen sehr erheblichen Anteil an der Erregung des Atemzentrums haben muß“ [1]). Ebenso kommt auch Fletcher [2]) zu dem Resultat, daß das Auftreten intermediärer saurer Abbauprodukte den raschen Eintritt der Ermüdung und der Totenstarre des arbeitenden Muskels bei ungenügender Sauerstoffzufuhr herbeiführt. Nur hingewiesen sei hier auf die umfangreiche Literatur über das besonders bei Sauerstoffmangel zu beobachtende Auftreten von Milchsäure im Muskel wie im Gesamtorganismus, deren große Bedeutung als Ermüdungsstoff schon Ranke [3]) hervorgehoben hat.

Es sei schließlich daran erinnert, daß Weinland [4]) bei seinen interessanten Untersuchungen des Stoffwechsels der anaërob lebenden Spulwürmer eine Spaltung des Glykogens in Valeriansäure beobachtet hat.

Alle diese Erfahrungen rechtfertigen die Schlußfolgerung, daß es sich bei den intermediären Stoffwechselprodukten, welche den primären Spaltungsprozessen ihre Entstehung verdanken, zum Teil wenigstens um organische Säuren handle. Dieser Umstand würde erklären, daß, wie dies Ranke [3]) beobachtete, eine gewisse Erholung der ermüdeten Muskeln auch durch Neutralisation der sauren Ermüdungsstoffe erzielt werden kann, und würde verständlich machen, warum ein leichter Grad von Alkalescenz bei den zur Erhaltung überlebender Organe verwendeten Salzlösungen erforderlich ist.

Damit erledigt sich zugleich die naheliegende Frage, ob wir uns die Erstickungsstoffe als autoxydable oder nur als leichtoxydable Substanzen zu denken haben. Bekanntlich hat Hoppe-Seyler [5]) die Theorie aufgestellt, daß im Körper Gärungsprozesse stattfinden,

1) a. a. O., p. 301 (im Orginal gesperrt).

2) W. M. Fletcher, a. a. O.

3) J. Ranke, Untersuchungen über die chemischen Bedingungen der Ermüdung des Muskels. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1863, p. 422. — Tetanus, Leipzig 1865, Kap. 14, p. 329.

4) E. Weinland, Ueber Kohlehydratzersetzung ohne Sauerstoffaufnahme bei Ascaris, ein tierischer Gärungsprozeß. Zeitschr. f. Biol., Bd. 42, 1901, p. 55.

5) F. Hoppe-Seyler, Ueber die Prozesse der Gärungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen. Pflügers Arch., Bd. 12, 1876,

ähnlich jenen der Fäulnis, bei denen Wasserstoff oder andere reduzierende Substanzen gebildet werden, die bei ihrer Oxydation den Sauerstoff aktivieren und so die oxydativen Leistungen des Organismus ermöglichen. Schon BUNGE [1]), der von diesem Gesichtspunkte aus den Stoffwechsel der Spulwürmer untersuchte, hat darauf hingewiesen, daß keine Bildung Sauerstoff absorbierender Substanzen bei ihnen zu beobachten ist, obwohl bei der Anaërobiose die Bedingungen für das Auftreten solcher Stoffe offenbar die denkbar günstigsten sein müßten. Der Nachweis, daß die Erstickungsstoffe im sauerstoffhaltigen Blute ihre Wirkung zu entfalten vermögen, widerlegt die Annahme autoxydabler Stoffe gleichfalls in stringentester Weise. Es handelt sich also lediglich um leicht oxydable Substanzen, die zu ihrer Oxydation vermutlich besonderer Sauerstoffüberträger bedürfen [2]).

VIII. Schlußbetrachtungen.

Wir sind zu der Vorstellung gelangt, daß die primäre Quelle der im Organismus entwickelten Energie in Spaltungsprozessen nicht oxydativer Natur zu suchen sei; erst die hierbei auftretenden intermediären Stoffwechselprodukte würden der Oxydation durch den aufgenommenen Sauerstoff verfallen. Die Anschauung ist keineswegs neu; in einer Reihe von Arbeiten hat C. v. VOIT [3]) sie verfochten und wiederholt darauf hingewiesen, daß bei der Verbrennung der meisten organischen Stoffe das gleiche der Fall ist. „Auch das

---

p. 1. — Ueber Gärungsprozesse. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1878/79, p. 1. — Physiologische Chemie, 1. Teil, Berlin 1877, p. 126.

1) G. BUNGE, Weitere Untersuchungen über die Atmung der Würmer. Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 14, 1890, p. 318.

2) Daß den kürzlich von WEICHARDT beschriebenen „Ermüdungstoxinen“ (vgl. W. WEICHARDT, Serologische Studien, Stuttgart 1906) im Organismus unter normalen Bedingungen eine größere Bedeutung zukomme, möchte ich bezweifeln. Die Identität von Erstickung und Ermüdung geht übrigens auch aus diesen Versuchen überzeugend hervor. Die Darstellung des Toxins aus ermüdeten Muskeln gelang am leichtesten, wenn die Tiere mit Kohlenoxyd (!) betäubt und im luftverdünnten (!) Raum faradisiert wurden, — d. h. also unter den Bedingungen der Erstickung. Im übrigen sind die Verhältnisse wohl noch zu wenig geklärt, um ein abschließendes Urteil über diese interessanten Untersuchungen zu ermöglichen.

3) Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen in C. VOIT, Ueber die Wirkung der Temperatur der umgebenden Luft auf die Zersetzungen im Organismus der Warmblüter. Ztschr. f. Biol., Bd. 14, 1878, p. 57, und in HERMANNS Handb. d. Physiol., Bd. 6, 1, 1881, p. 273.

Holz oder der Talg wird nicht direkt oxydiert, wenn man nur diejenige Oxydation eine direkte nennt, bei der sich ein Stoff als solcher mit dem Sauerstoff verbindet, wie z. B. der Phosphor oder die Kohle. Dies tut das Holz nicht, wie am besten die Holzgasbereitung zeigt; erst die durch die sogenannte Anzündungstemperatur entstandenen Zersetzungsprodukte des Holzes brennen. Es ist also hier die Anzündungstemperatur, welche auch ohne den Sauerstoff den Zerfall macht, die nächste Ursache des letzteren; bei dem brennenden Holze erzeugt die bei der Verbindung des Sauerstoffs mit den Zerfallsprodukten entstandene Wärme die zum neuen Zerfall nötige Anzündungstemperatur" [1]). VOIT fügt jedoch hinzu, daß im tierischen Organismus die Ursache der Zersetzung nicht von der Temperatur dargestellt werde. wenn auch eine bestimmte Temperatur für den Zerfall erforderlich ist.

Gleichfalls seit vielen Jahren vertritt unter den Pflanzenphysiologen DETMER [2]) die Auffassung, daß es sich bei allen Lebensprozessen um einen Zerfall labiler Verbindungen handle, deren Spaltungsprodukte dann oxydiert werden, Anschauungen, die in ähnlicher Weise neuerdings auch von KASSOWITZ [3]) ausgesprochen wurden.

PÜTTER [4]), der auf Grund seiner früher besprochenen Versuche an Infusorien zu einer ganz analogen Auffassung der Erstickung und Erholung kommt wie wir, neigt jedoch dazu, eine prinzipielle Verschiedenheit der aëroben und anaëroben Energieproduktion anzunehmen, wie dies im allgemeinen auch PFEFFER [5]) tut. Diese Vorstellung scheint mir im höchsten Maße unwahrscheinlich. Man müßte dann annehmen, daß bei jenen Geweben, deren Lebenstätigkeit nach Aufhören der Sauerstoffzufuhr zunächst in normaler Weise weitergeht, der ganze Mechanismus der Energieproduktion im Augenblicke der Sauerstoffentziehung eine plötzliche Aenderung erfahre. Wir haben aber bereits eine Reihe von Beobachtungen kennen gelernt, welche ergeben, daß auch unter physiologischen Bedingungen eine Bildung von oxydablen Spaltungsprodukten in den Geweben erfolgt.

---

1) C. VOIT, Ueber die Wirkung der Temperatur etc., p. 92.

2) W. DETMER, Das Wesen der Stoffwechselprozesse im vegetabilischen Organismus. Jahrbücher f. wissensch. Botanik, Bd. 12, 1879 bis 1881, p. 237.

3) M. KASSOWITZ, Allgem. Biol., Wien 1899—1906, Bd. 1, Kap. 47 u. 48; Bd. 4, Kap. 9.

4) A. PÜTTER, a. a. O.

5) W. PFEFFER, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl., Bd. 1, Leipzig 1897, p. 555 ff.

Die merkwürdigen Beobachtungen über das geringe Absinken des Gesamtgaswechsels nach Absperrung der Aorta[1]) hatten die Aufmerksamkeit von BOHR und HENRIQUES auf die Bedeutung der Lunge für den Ablauf der Oxydationsprozesse gelenkt und veranlaßten sie zu einer Reihe von Experimenten, die, wenn sie sich bestätigen, eine fundamentale Umwälzung der zur Zeit üblichen Anschauungen bedeuten. Sie untersuchten[2]) nämlich einerseits den Lungengaswechsel und berechneten andererseits durch Blutentnahme aus einer Arterie und dem rechten Herzen und durch gleichzeitige Bestimmung der durch die Lungen fließenden Blutmenge denjenigen Wert des Gaswechsels, der sich aus der Differenz des Sauerstoff- und Kohlensäuregehaltes des arteriellen und des venösen Blutes ergab. Dabei fanden sie nun in vielen Fällen ein bedeutendes Defizit für den Blutgaswechsel gegenüber dem aus den Lungengasen bestimmten Gesamtgaswechsel, ein Defizit, das zwischen 0 und 66 Proz. schwankte, im Mittel also etwa $^1/_3$ des Gesamtgaswechsels ausmachte, welcher Betrag durch die oxydative Tätigkeit der Lungen allein bestritten werden muß. — Sie bestimmten[3]) ferner den Wert des respiratorischen Quotienten aus den Lungengasen und aus den Blutgasen, und fanden auch in diesen Untersuchungen in Uebereinstimmung mit den früheren sehr bedeutende Differenzen, die gleichfalls zu der Annahme einer besonderen oxydativen Tätigkeit des Lungengewebes nötigen und zu der Auffassung führen, daß die oxydative Tätigkeit der Gewebe und jene der Lungen in einem Verhältnis gegenseitiger Ergänzung und Kompensation stehen.

Alle diese Resultate sind natürlich nur erklärbar durch die Annahme, daß die in den Geweben gebildeten oxydablen Substanzen zum großen Teil erst in der Lunge der Oxydation verfallen. Ich möchte mir kein Urteil über diese wunderbare Erneuerung der alten LAVOISIERschen Theorie anmaßen; möge sie sich bestätigen oder nicht, die Annahme, daß auch unter physiologischen Bedingungen oxydable Spaltungsprodukte aus den Geweben in den Blutstrom übertreten, ist keine Hypothese, sondern durch die früher erwähnten

---

1) Vergl. p. 381.

2) BOHR et HENRIQUES, Recherches expérimentales sur la production de l'acide carbonique et la consommation d'oxygène dans le poumon (combustion pulmonaire). Archives de physiol., 5. Série, T. 9, 1897, p. 590.

3) BOHR et HENRIQUES, Comparaison des quotients respiratoires déterminés simultanément dans le sang et dans l'air expiré, Archives de physiol., 5. Série, T. 9, 1897, p. 819.

Untersuchungen von Mosso, Geppert und Zuntz, Löwy, Abelous sicher begründet.

Es besteht also kein prinzipieller Unterschied zwischen aërober und anaërober Energieproduktion; die erstere schließt sich an die letztere an, entweder unmittelbar, oder zeitlich und vielfach auch räumlich von dieser getrennt. Sie kann schließlich auch völlig unterbleiben, dauernd bei den obligaten Anaëroben, zeitweise aber wohl bei mehr oder minder allen Organismen und Geweben.

Solange man von dem Dogma ausging, daß alle Energieproduktion im Organismus auf Kosten von Oxydationsprozessen erfolgen müsse, bildete die Anaërobiose in allen ihren Formen eines der wunderbarsten und rätselhaftesten Probleme, zu dessen Erklärung man sich genötigt sah, entweder einen Vorrat an intramolekular oder intracellular aufgespeichertem Sauerstoff anzunehmen oder den Zellen die Fähigkeit zuzusprechen, den Sauerstoff aus festen Verbindungen zu gewinnen. Ja man scheute schließlich nicht einmal vor der Annahme zurück, daß die anaëroben Bakterien den zu ihrem Leben erforderlichen Sauerstoff den Salzen der Alkalien entreißen! Eine einfache energetische Betrachtung ergibt die Unhaltbarkeit einer solchen Hypothese. Da ungefähr die gleiche Energiemenge erforderlich sein muß, um den Sauerstoff etwa aus Karbonaten abzuspalten, als bei der Oxydation zu Karbonaten frei wird, so könnte auf diesem Wege selbst bei Vermeidung jeglichen Energieverlustes keine für die Lebenstätigkeit verwertbare Energieproduktion erzielt werden.

Der von uns geführte Nachweis, daß eine Sauerstoffspeicherung im Nervensystem nicht erfolgt, widerlegt die Theorie, welche einen intramolekularen oder intracellularen Sauerstoff als Ursache des anaëroben Lebens annimmt, dessen auch dieses so sauerstoffgierige Gewebe fähig ist. Daß auch die unmittelbare Quelle der Muskelkraft, dieser gewaltigsten energetischen Leistung des Organismus, in Spaltungsprozessen nicht oxydativer Art zu suchen ist, dafür sprechen eine Reihe von Momenten in überzeugender Weise, die zum Teil bereits vielfach erörtert wurden. Nur auf einen Punkt möchte ich hier noch die Aufmerksamkeit lenken:

Würde das anaërobe Leben, zu welchem der Muskel in besonders hohem Maße befähigt zu sein scheint, durch den Zerfall einer labilen Verbindung des Sauerstoffs mit einem Eiweißkörper erfolgen, wie dies Hermann [1]) annahm, dann müßten offenbar die bei dem

1) Vergl. p. 319.

Zerfall gelieferten Endprodukte unter allen Umständen die gleichen sein, unabhängig von der Anwesenheit oder dem Fehlen freien Sauerstoffs. Das Auftreten leicht oxydabler Substanzen bei stärkerer Muskeltätigkeit lehrt bereits, daß dies nicht der Fall ist. Besonders klar aber geht dies aus den Versuchen hervor, die FLETCHER[1]) über die Kohlensäureproduktion des ausgeschnittenen Froschmuskels angestellt hat. Er fand, daß die Reizung des Muskels bei Sauerstoffmangel (in Luft oder Stickstoff) nicht zu einer Erhöhung der Kohlensäureausscheidung führt; in einer Sauerstoffatmosphäre hingegen tritt eine dem Grade der Muskeltätigkeit proportionale Steigerung der Kohlensäureausscheidung auf. Die Erklärung kann nur die sein, die FLETCHER hierfür gegeben hat: bei Sauerstoffmangel werden die Zerstörungsprozesse im Muskel nicht vollständig zu Ende geführt, sondern bleiben bei intermediären Produkten stehen. Die Arbeitsleistung des Muskels kann also auch ohne die oxydative Phase des Stoffwechsels vor sich gehen.

Auf längere Zeit aber wird die Oxydation der Spaltungsprodukte nur dort entbehrlich sein, wo es erstens zu keiner schädigenden Ansammlung dieser Produkte kommt — sei es, weil der Stoffwechsel überhaupt sehr gering ist (wie bei den Schlammbewohnern), sei es, weil die Bedingungen der Diffusion besonders günstig sind (wie bei den Protozoen) — und wo zweitens den Geweben große Energiemengen zu Gebote stehen (wie bei den Parasiten, zu denen wohl alle dauernd anaëroben Organismen gehören dürften). Denn es ist klar, daß das anaërobe Leben viel unökonomischer sein muß als das aërobe, da die Ausnutzung der Nährmaterialien nur eine unvollkommene ist. In der Tat sah PÜTTER, wie schon erwähnt[2]), die zu anaërobem Leben gezwungenen Infusorien viel rascher verhungern, und die bei Sauerstoffmangel so rasch auftretende Steigerung des Eiweißzerfalls (SENATOR, PENZOLD und FLEISCHER, FRAENKEL und GEPPERT, TERRAY, LÖWY u. a.) dürfte wohl als eine kompensatorische Erscheinung aufzufassen sein. Aber auch die dauernde Anaërobiose ist keine exzeptionelle Erscheinung, die zu den anderen im Gegensatz stände oder eine besondere Erklärung beanspruchte, denn eine schier lückenlose Reihe verbindet sie mit der Lebensweise jener Gewebe, deren Tätigkeit nach Entziehung des Sauerstoffs in wenigen Augenblicken erlischt.

Die Möglichkeit, die in ihren Grundlagen doch zweifellos gleich-

---

1) W. M. FLETCHER, a. a. O.

2) Vergl. p. 381.

artigen Lebenserscheinungen der ganzen Organismenwelt auf ein einheitliches Prinzip zurückführen zu können, scheint mir kein unwesentliches Argument zu Gunsten der hier vertretenen Anschauung.

IX. Zusammenfassung.

1) **Eine Sauerstoffspeicherung im Zentralnervensystem des Frosches ist nicht nachweisbar.**

2) **Die Argumente zu Gunsten einer Sauerstoffspeicherung in den tierischen Geweben lassen auch andere Deutungen zu.**

3) **Die Erstickung bei Sauerstoffmangel beruht auf einer Ansammlung oxydabler Stoffwechselprodukte (Erstickungsstoffe).**

4) **Die Ermüdung beruht der Hauptsache nach auf der gleichen Ursache und stellt nur einen leichten Grad von Erstickung dar.**

5) **Die Erholung beruht auf einer Fortschaffung der angesammelten Stoffwechselprodukte. Diese Fortschaffung kann auf verschiedene Weise, vollständig aber meist nur durch Oxydation bewirkt werden.**

6) **Die Erstickungsstoffe werden wahrscheinlich zum Teil von organischen Säuren dargestellt.**

7) **Der Mechanismus der Gewebsatmung ist in der Weise zu denken, daß die primäre Quelle der Energie von Spaltungsprozessen nicht oxydativer Art dargestellt wird. Die hierbei entstehenden intermediären Produkte (Erstickungs- oder Ermüdungsstoffe) werden erst sekundär durch den freien Sauerstoff oxydiert. Diese Oxydation kann sich an die Spaltung unmittelbar anschließen, kann jedoch auch zeitlich und räumlich von dieser getrennt erfolgen, oder durch mehr oder minder lange Zeit, bei manchen Organismen auch dauernd unterbleiben (temporäre und dauernde Anaërobiose).**

The Rate of Tissue Disintegration, and its Relation to the Chemical Constitution of Protoplasm.

By H. M. Vernon.

(From the Physiological Laboratory, Oxford.)

With 11 Figures.

(Der Redaktion zugegangen am 18. Juli 1906.)

Contents:

Direct evidence concerning the chemical constitution of protoplasm is difficult to obtain by reason of the fact that any chemical treatment of living matter with a view to its analysis inevitably kills it, and so the evidence yielded by such analysis pertains only to the dead and disintegrating tissue, and does not necessarily hold in any degree whatever for living protoplasm. In fact it is generally held that there exists a fundamental difference between living and dead substance. Thus we read[1]: ... "die lebendige Zellsubstanz gegenüber der toten durch den Besitz von Atomkomplexen ausgezeichnet sein, ... und sich dauernd von selbst zersetzen. Die große Labilität dieser Atomkomplexe geht ferner auch aus der Tatsache hervor, das ihre Umsetzung durch geringe Einwirkungen von außen noch bedeutend gesteigert werden können, ... das Leben direkt auf der Existenz dieser labilen Atomkomplexe beruht." However, the evidence adduced below concerning the rate of tissue disintegration shows that even after death a tissue still retains atom complexes of considerable lability, which can be influenced by very slight stimuli,

1) Verworn, Allgemeine Physiologie, 4. Aufl., 1903, p. 511.



and possesses other properties of living tissues. Hence it would seem possible that the differences between living and dead substance may ultimately prove to be rather one of degree than of kind, and that the adequate study of the nature and properties of dead substance, and of its disintegration products, may go far in helping us to understand the chemical constitution of protoplasm.

Method of Experiment.

The method of experiment consisted merely in perfusing a suitable organ, viz. the mammalian kidney, with a suitable medium such as Ringer's solution, and determining some of the products of tissue disintegration removed by the perfusing liquid. The kidney of the cat or rabbit was always used. It was removed from the animal as soon as possible after death, and weighed. A cannula was tied in the renal artery, and the kidney thereby connected with a graduated tubular reservoir holding 100 c. c. of salt solution. In the first few experiments the reservoir was kept at a fixed height of 120 cm above the kidney level, but subsequently the pressure was varied to suit the perfusion rate required. The kidney rested on a small wire framework, and this was supported over a glass funnel which conducted the perfused liquid to a receiver standing below. An inverted funnel, placed above the kidney, was fixed to the lower funnel by modelling clay, and thus the kidney was kept in a small moist chamber. The whole of the apparatus, except the reservoir, was placed in a large double-walled copper calorimeter. This was packed in a box of sawdust with a double lid. The space between the two walls of the calorimeter contained 34 litres of water, and hence the temperature of the perfused kidney was affected but little by diurnal temperature variations. In fact it did not as a rule vary more than two degrees during the course of an eight days' experiment.

During the first twelve hours or so, the perfusion liquid was collected in separate samples every hour or two hours. Subsequent to this it was in most cases collected every night and morning, or roughly at twelve hour intervals. The samples of perfused liquid, generally 50 or 100 c. c. in volume, were analysed separately in respect of three constituents, viz. the proteid, the total nitrogen (proteid and non-proteid), and the ferment erepsin. The proteid present, or rather the biuret-test-yielding substances, were determined by the biuret test. Volumes of 5 c. c. or less of the perfused liquid

were run into NESSLER tubes containing 18 c. c. of 4 % caustic soda and 2 c. c. of $\frac{N}{100}$ copper sulphate. After waiting an hour or more, by which time the maximum biuret tint is developed [1]), these tubes were compared against other tubes containing the same amounts of caustic soda and copper sulphate, together with known amounts of a standard solution of WITTE's peptone. With practice a considerable degree of accuracy in the determination of the proteid present can be attained, unless this be exceedingly small in amount. The biuret tint given by the proteid in the perfused liquid corresponded exactly with that given by the WITTE's peptone, except in the case of the first hour's perfusion liquid, when it was altered by the haemoglobin present. Also it was found — as will be shown subsequently — that equality of biuret tint with proteid and peptone solutions meant equality in the actual amounts of these bodies present, and hence the absolute amount of proteid in the perfusion liquids could be estimated without difficulty. The total nitrogen present was estimated by KJELDAHL's method. The peptone-splitting ferment erepsin, in which the kidney tissue is especially rich [2]), was estimated by a method described in detail elsewhere [3]). Suffice it to say that it consists in adding 2 c. c. or less of the perfusion liquid to 5 c. c. of 5 % WITTE's peptone, together with sodium carbonate up to 0,1 % and water to a total volume of 10 c. c., and determining the time required by the ferment to split up 15 or 20 % of the peptone into non-biuret-test-yielding substances, when acting at 38° C in the presence of toluol. From the time so determined the ereptic value of the perfusion liquid is directly deduced, as within certain limits the one varies inversely as the other. The ferment unit adopted in all the experiments to be described is a hundred times larger than that previously used, and it represents the amount of ferment required to split up 20 % of the peptone in 100 c. c. of a 2,5 % WITTE's peptone solution in 4 hours.

At the end of the perfusion, the kidney was dried with blotting paper, and weighed, with and without its capsule. A small sample wedge, about a gram in weight, was then cut from the middle, and this was dried for 48 hours at 108°, by which time it had attained practically constant weight. The total nitrogen in it was then estimated by KJELDAHL's method. The rest of the kidney substance

1) VERNON, Journ. Physiol., Vol. 30, 1903, p. 331.
2) VERNON, Journ. Physiol., Vol. 32, 1904, p. 33.
3) VERNON, Journ. Physiol., Vol. 30, 1903, p. 331.

was cut up finely, and mixed with glycerin in the proportion of 2 c. c. of glycerin to each gram of solid. Three weeks later, the ereptic value of some of the filtered glycerin extract was determined, and so the total amount of ferment left in the kidney after perfusion ascertained. The opposite unperfused kidney of the animal was used as a control, and its total solids, total nitrogen and ferment content ascertained in the same way. By this means data were obtained for calculating the percentages of solids and of nitrogen removed by perfusion, and of the fractions of ferment recovered in perfusion liquid and perfused kidney out of that originally present in the kidney substance. The figures so obtained are given in the table at the end of the paper, together with other numerical details. In all, twenty perfusion experiments were carried out, each lasting eight days on an average. The kidneys perfused varied in weight from 5,1 to 21,6 g, and in order to render the results directly comparable, the actual amounts of proteid, nitrogen and ferment removed by perfusion have in all cases been recalculated in parts per kilogram of kidney tissue per hour. Though the rate and manner of disintegration of the kidney tissue varied greatly in different cases, the results may roughly be divided into the various groups described below.

The Gradual Onset of Disintegration Processes.

The first group of experiments to be described concerns those in which the passage from life to death of the kidney tissue appeared to be perfectly gradual. That is to say, it was unmarked by any sudden rise in the ferment or proteid removed by perfusion betokening sudden disintegration. The experimental results represented in the accompanying figure were obtained with the kidney of a cat which was perfused with Ringer's solution which had previously been saturated with oxygen. This solution was perfused continuously during the first 14 hours, a fresh volume of 50 c. c. being taken at, as a rule, two hour intervals, and perfused and re-perfused at the maximum pressure throughout. The perfusion was then entirely stopped for 10 hours, when a fresh 50 c. c. of Ringer's solution was run through for the space of half an hour. Similar half hour perfusions were made with fresh 50 c. c. volumes of solution at (roughly) 12 hour intervals, the pressure being always kept at a maximum, and the solution run through several times. From the curve in the figure it will be seen that the perfusion rate underwent considerable variations during the first 12 hours, the result of varying degrees

of constriction of the still-living renal blood vessels. In the light of this and other experiments, is is probable that these blood vessels died and underwent relaxation of tone some time subsequent to the 24th hour, as the perfusion rate after 36 hours was more than double that after 24 hours. A similar increase of perfusion rate after the first day's perfusion with saline solution has been observed by SOLLMANN [1]) in dogs' kidneys. SOLLMANN also found that the vitality of the kidney vessels persisted several hours. In the present experiment we see that after 48 hours the perfusion rate began to increase very rapidly, and continued to do so till the end of the experiment

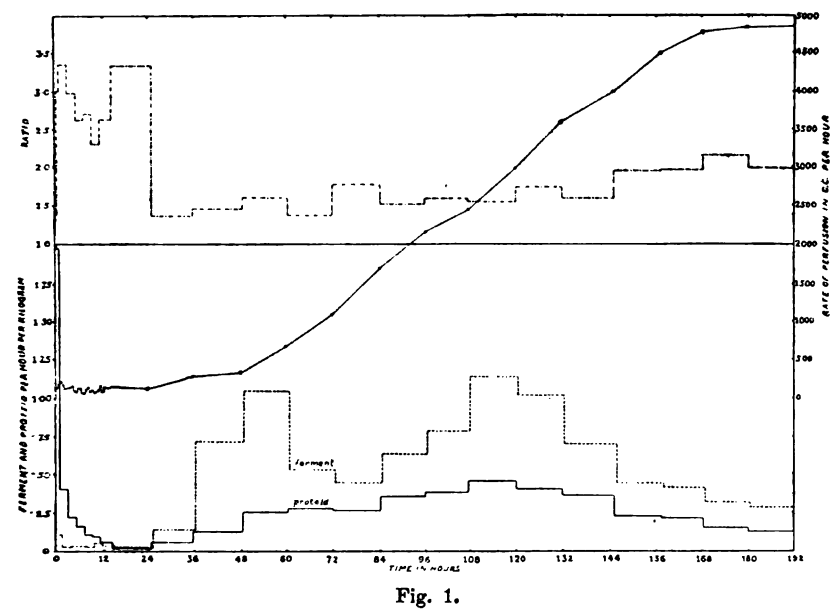


Fig. 1.

when it was 4840 c. c. per hour, or about 40 times the initial rate. This great increase was due to the onset of putrefaction, as it does not occur if an antiseptic perfusion solution be employed.

The intermittent half hour perfusions presumably washed out the products of kidney disintegration which had been collecting during the previous $11^1/_2$ hours, and in plotting out the curves it was assumed that the products broke away at an even rate throughout each 12 hour period. As regards the "biuret" proteid — which in this as in all subsequent diagrams is represented by a continuous line — we see that this rapidly dwindled down during the first 14 hours'

1) SOLLMANN, Amer. Journ. Physiol., Vol. 13, 1905, p. 241.

continuous perfusion. Almost the whole of this proteid must have come from the blood and lymph proteid in the kidney, but that derived subsequently must have arisen from tissue disintegration. As we see from the curve, this disintegration steadily increased for the first 120 hours, and then dwindled away again. Though this increase was due in part to the onset of putrefactive processes it can occur in their absence.

The ereptic ferment removed by the perfusion liquid is represented in this and subsequent figures by a dotted line curve. To prevent overlapping, this curve is throughout advanced half an hour on the proteid curve. It will be seen that extremely little ferment broke away during the first 24 hours, but that then it rapidly rose, and came off in very large amount between the 48th and 60th hours. It then fell away again, and showed a second rise coinciding with the "putrefactive" rise in the proteid. The cause of the first ferment rise is unknown, for we see that it was not accompanied by any special proteid rise. Such a lack of correspondence between ferment and proteid, so far from being exceptional, was almost the rule. Apparently the ferment is bound up more loosely in the kidney tissue than the proteid, and hence it tends to break away more rapidly and more irregularly, it being much more influenced by slight changes in the manner of perfusion, the nature of the perfusion liquid, and other conditions.

The total nitrogen removed from the kidney by perfusion varies roughly with the proteid removed, but there are often considerable differences, due to the fact that by no means all of the nitrogen breaks away in proteid form. For the purposes of comparison, it was found best to convert the total nitrogen values to proteid values by multiplying by 6,25, and then calculate the ratio between the amounts of "KJELDAHL proteid" and of "biuret proteid" removed by each volume of perfusion liquid. The ratios so obtained are give in the broken line curve at the top of the diagram. It will be seen that in no case do these ratios approach unity, but they vary at different periods in the course of the perfusion between the extremes of 1,36 to 1 and 3,34 to 1. The reasons of these variations are not far to seek. During the first few minutes of perfusion most of the blood and lymph proteid is washed out, together with a certain amount of urea and other non-proteid nitrogen. However, this non-proteid nitrogen breaks away at a slower and more even rate than the blood and lymph proteid, and consequently the ratio speedily rises even to 3,34 to 1 as in the present experiment. Subsequent variations

are due chiefly to the fact that a slow autolysis, produced by intra-cellular proteolytic ferments, persists in the tissue throughout the experiment, and hence a more or less constant amount of nitrogen in a non-proteid — i. e. digested proteid — form continues to break away, whatever the amount of actual proteid split off. Therefore if the total proteid breaking away is very small, as it is between the 15th and 25th hours in the present experiment, the ratio is very high (3,31 to 1 in the present case).

The latter part of the present experiment was complicated by onset of putrefaction. The putrefactive bacteria digest a good deal of the tissue proteid, and consequently we find that, corresponding to the increase of putrefaction, the ratio rose gradually from the 25th hour onwards till the end of the experiment.

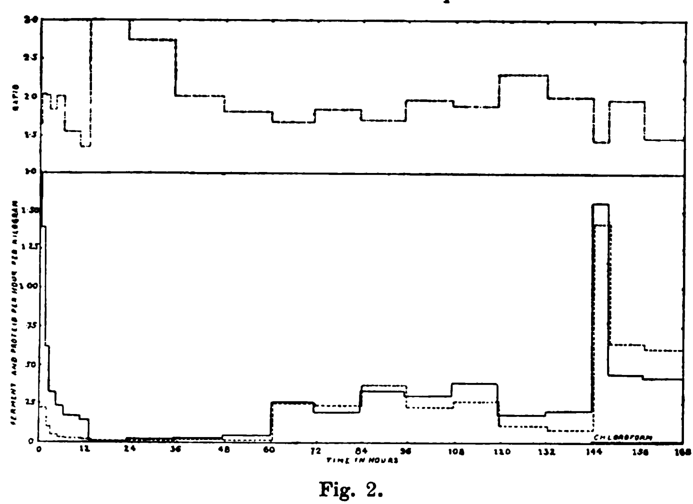


Fig. 2.

The next experiment (No. 6, Fig. 2) gave a somewhat similar result, though it was carried out under very different conditions. The kidney was perfused continuously throughout the experiment, and there was no re-perfusion, but the pressure was varied so as to drive through the volume of saline taken (50 c. c. per hour or two hour period during the first 13 hours, and subsequently 70 to 100 c. c. per 12 hour period) in 1, 2 or 12 hours as the case might be. Also the saline solution used was 0,9 % sodium chloride made up in distilled water which had previously been well boiled, and which therefore contained very little dissolved oxygen. From the figure we see that the proteid removed by perfusion dwindled down steadily during the first 13 hours, and that during the next 10 hours it

was so small that it could not be detected with any certainty by the colourimetric test. It then gradually increased and reached its maximum after 107 to 120 hours, as in the previous experiment. From the 144th hour of perfusion onwards, the saline was saturated with chloroform, and this treatment produced in this, as in all cases, a very marked increase both of proteid and ferment disintegration. The ferment, indeed, ran more or less parallel with the proteid all through the experiment except during the first few hours, when the blood and lymph proteid was being washed out.

The ratio between the Kjeldahl proteid and the biuret proteid values varied in more or less the same way as it did in the previous experiment. There was not nearly so high a value during the first few hours' perfusion, but the rise occurring after the 13th hour was probably greater, though the amount of nitrogen present in the perfusion liquid was too small for accurate estimation. The onset of putrefaction was accompanied by a gradual rise in the ratio as before, whilst the addition of chloroform to the perfusion liquid caused a marked fall, because the increased proteid disintegration thereby induced watered down the relative excess of non-proteid nitrogen.

On comparing the general contours of the curves in these two experiments it will be seen that both the proteid and the ferment removed by perfusion were very much greater in the first case than in the second. As we shall see later, this was probably due to the frequent changes of the perfusion medium from fresh to once or more perfused saline, and vice versa, as such changes produce much more rapid disintegration than continuous perfusion with an unchanged medium.

The Sudden Onset of Disintegration Processes.

In many cases, especially with rabbits' kidneys, the passage of the tissue from life to death was by no means a gradual one. Thus in Exp. 7 (Fig. 3) it was found that, after half an hour's perfusion, the ferment removed by the perfusing liquid (oxygenated Ringer's solution) suddenly increased fivefold, and then twelvefold. It then almost as rapidly sank nearly to its original level, and after two hours showed a second sudden rise and fall. This second variation was accompanied by a more or less corresponding rise and fall in the proteid disintegration. Doubtless the first ferment rise was similarly accompanied, but it cannot be perceived because of the blood and lymph proteid which was being washed out of the kidney at

the time. These striking changes in the rate of ferment and proteid disintegration show that the kidney substance was in an excessively unstable condition, whereby slight variations in the rate or pressure of perfusion caused a very marked response in the disintegrative processes. After the first two hours the RINGER's solution was perfused at a nearly constant rate (about 30 c. c. per hour) till the end of the 13th hour, but the circulation had to be stopped for a minute or two each time the saline in the reservoir was renewed, and such changes as these are quite sufficient to act as a stimulus. During the remainder of the experiment 100 c. c. of RINGER's so-

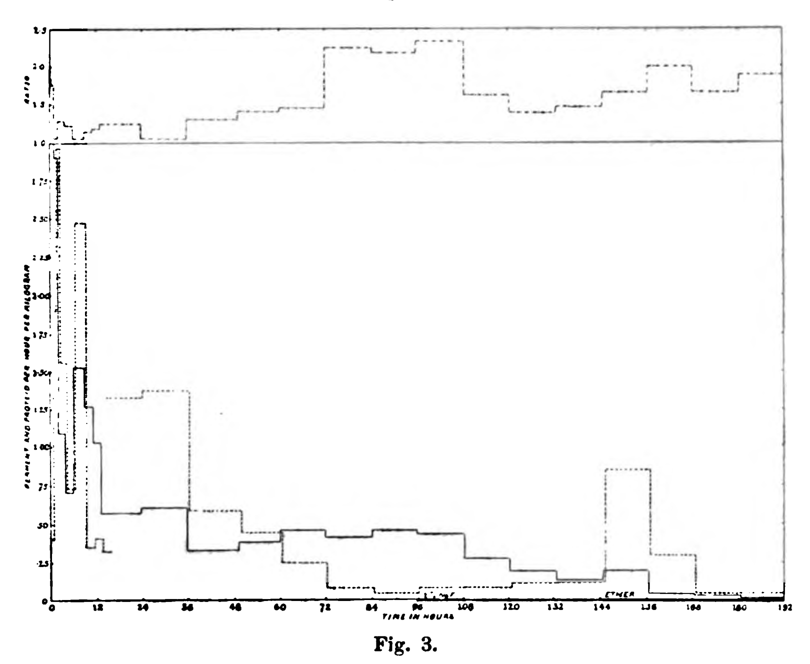


Fig. 3.

lution was perfused during each 12 hour period, the flow being continuous and the saline never re-perfused.

The ferment disintegration during the first 13 hours was so marked that all the values given in the figure have been divided by **four**, so as to bring the curve within reasonable limits. The subsequent ferment values, and the whole of the proteid values, are unaltered. From the curves it will be seen that the ferment removed by perfusion dwindled down rapidly after 36 hours, whilst the proteid slightly increased from the 48th hour on to the 96th. This was partly the result of putrefactive processes. The substitution of 2 %

sodium fluoride for the RINGER's solution caused a diminution of proteid disintegration, whilst the replacement of this medium by RINGER's solution saturated with ether caused a slight increase of proteid disintegration, and a marked rise in the ferment. Thus ether has the same disintegrative influence as chloroform. The ratios of KJELDAHL proteid to biuret proteid given in the upper part of the diagram differ greatly from those observed previously because of the marked proteid disintegration occurring in the earlier part of the experiment. This caused the ratio to fall to 1,05. The effect of putrefaction is well shown, as the ratio rose to from 2,18 to 2,33 between the 72nd and 96th hours, and then rapidly fell to 1,4 when the putrefaction was prevented by sodium fluoride.

In another experiment (No. 9), of which the data are given on p. 415, the ferment showed an eightfold rise after $1^1/_2$ hours' perfusion, and then gradually diminished again during the course of the next 23 hours. The proteid also showed a slight rise after $1^1/_2$ hours, and at the same time the saline solution began to perfuse at twice its previous rate, so the passage of the kidney tissue — or at least part of it — from life to death must have occurred at about this point.

In only one experiment with a cat's kidney (No. 13) did the tissue show spontaneous disintegrative changes at an early stage of the perfusion. The data of this experiment are given on p. 418, and from them we see that after an hour's perfusion with 0,9 % saline, the ferment underwent a twofold increase.

Throughout the first and last of the three experiments described, and for the first seven hours in the second experiment, the flow of saline was continuous, without any re-perfusion. When, on the other hand, the saline was perfused and re-perfused several times, there was a much greater tendency to the early onset of disintegrative processes. The most striking result obtained with a cat's kidney is shown in Fig. 4 (Exp. 2). Here we see that the proteid dwindled down steadily for the first 7 hours' perfusion, and then suddenly increased about fourfold. The ferment at the same time increased to more than twenty times its previous value. This marked increase of proteid and ferment was maintained over two two-hour perfusion periods, and would probably have continued for some time longer, only the perfusion was stopped for 12 hours. During the rest of the experiment perfusion (with re-perfusion) was carried out for half hour periods every morning and evening as in Exp. 1, and hence all the results obtained after the first 11 hours

are comparable amongst themselves, but are not directly comparable with those obtained during the continuous perfusion period. As in Exp. 1, the intermittent perfusion removed gradually increasing amounts of proteid from the kidney as putrefactive processes ensued, till a maximum was reached between the 130th and 142nd hours. Similarly, also, the ferment showed variations of its own; viz. a sudden increment between the 48th and 72nd hours which was unaccompanied by any proteid change, and an absence of much putrefactive rise.

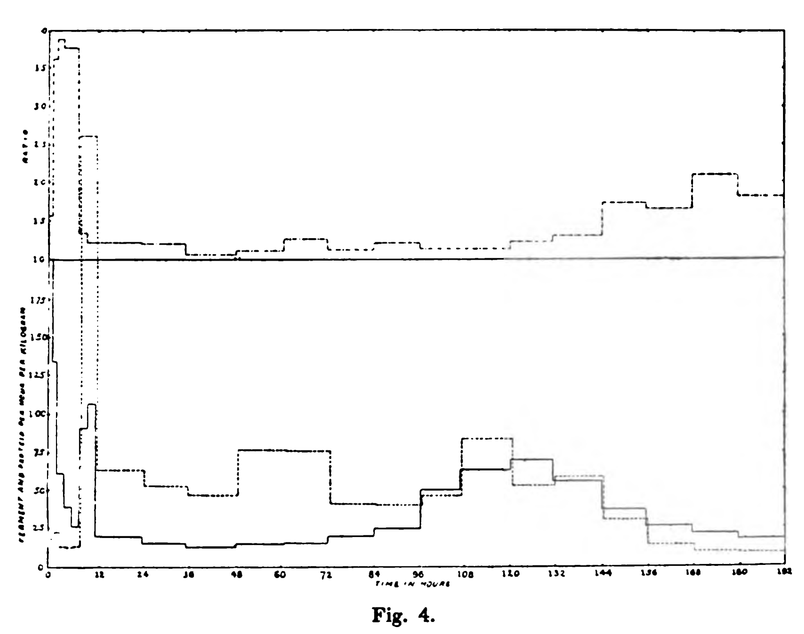


Fig. 4.

The ratio between KJELDAHL proteid and biuret proteid differed a good deal from that observed in previous experiments, for whilst it rose to as high as 3,9 in the first few hours, it sank subsequently to 1,05, and remained at a low level for 5 or 6 days until driven up by putrefactive processes.

A result somewhat similar to the first part of the above experiment was obtained with a rabbit's kidney in Exp. 4. From the data given on p. 413, we see that the proteid gradually dwindled down for the first 6 hours, and then suddenly underwent a threefold rise. The ferment at the same time increased about fivefold.

The Effect of Sodium Fluoride on Disintegration Processes.

The perfusion of a still living kidney with 1 or 2 % sodium fluoride solution would kill the tissue cells, and, in the light of some of the above recorded experiments, it might be thought that the sudden death so induced would be accompanied by sudden disintegration. Such was not the case in the two experiments made to test the point. Thus in Exp. 19, the results of which are given in Fig. 10 (p. 426), the kidney was perfused with Ringer's solution for the first two hours, and then with 1 % sodium fluoride for the next four hours, but this change of medium led to no disintegration whatever, either of proteid or ferment. Of course the kidney tissue may have been dead before the sodium fluoride was perfused, but in view of the very small ferment disintegration this is improbable. In Exp. 17, the data of which are given herewith, a rabbit's kidney was perfused with Ringer's solution for the first two hours, and then 2 % sodium fluoride was substituted.

Time of perfusion of kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 17)	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	Kjeldahl proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of Kjeldahl to biuret proteid
0 to 1/2	Ringer's solution	—	21,18	33,08	11,90	1,6
1/2 to 1	do.	0,123	1,39	5,20	3,81	3,8
1 to 2	do.	0,108	0,48	1,82	1,34	3,8
2 to 3	2 % sodium fluoride	0,154	1,39	3,80	2,41	2,7
3 to 12	do.	0,003	0,022	0,123 (3 to 48)	0,108 (3 to 48)	8,2 (3 to 48)
12 to 48	do.	0,005	0,013			
48 to 95	do.	0,064	0,029	0,086	0,057	3,0
95 to 150	do.	0,245	0,070	0,106	0,036	1,5
150 to 151	Ringer's solution with chloroform	38,46	19,62	19,98	0,034 (150 to 168)	1,0
151 to 156 1/2	do.	1,36	1,83	1,82		1,0
156 1/2 to 168	do.	0,28	0,40	0,43		1,1

This change of perfusion medium caused the proteid to increase nearly threefold for the next hour, but probably none of this temporary rise was due to genuine tissue disintegration. It was simply an exaggeration of a curious phenomenon always noticed to some extent with rabbit's kidneys, but to a much less extent with cats' kidneys. This consisted in the fact that some of the red blood corpuscles cling loosely to the walls of the kidney blood vessels even

during several hours' continuous perfusion. If the saline is changed, or if the flow is stopped for a minute or two and then resumed, these corpuscles are set free, and the next few cubic centimetres of saline passing out of the kidney are quite blood-stained. If this blood-stained saline is re-perfused, the corpuscles are retained again, until dislodged by another temporary stoppage of the perfusion. In the particular experiment under discussion the corpuscles were retained in unusually large quantities, so that though the saline perfusing in the previous hour contained practically no corpuscles, the change of medium to 2 % NaF caused about half as many corpuscles to be washed out within the next few minutes as had been removed in the first half-hour's perfusion.

As regards the ferment in the experiment under discussion, there was very little removed by perfusion in the first two hours, and the slight increase produced by the substitution of sodium fluoride was probably derived from the red blood corpuscles.

The subsequent stages of this experiment are interesting as showing how extreme are the variations in disintegration rate of which a tissue is capable. Thus the kidney was perfused with a very slow but continuous stream of 2 % NaF solution for 150 hours, and throughout this period the proteid disintegration was extremely slight. Then RINGER's solution saturated with chloroform substituted, and immediately the proteid began to break away at 280 times its preceding rate, and no less than 1500 times as fast as between the 12th and 48th hours of the experiment. In fact, during this first hour of chloroform perfusion more than three times as much proteid was removed as in the previous 147 hours, or 12 % of the total proteid contents of the kidney were washed out. This excessive tissue disintegration was, as we shall see later, assisted to some extent by the substitution of a more dilute perfusion liquid for a less dilute, but the larger part of was due simply to the fact that as sodium fluoride perfusion continued the tissue proteid became in a more and more unstable condition, till when a suitable stimulus was applied in the form of chloroform saline it immediately broke away from its feeble anchorage. The ferment underwent similar variations, but in an even more exaggerated form. Thus during the earlier part of the sodium fluoride perfusion such a little broke away that it could scarcely be estimated, and then during the first hour of chloroform perfusion more ferment (i. e. 58 % of the whole) broke away than in the whole of the rest of the experiment, both after and before

this period. Of course the actual figures given for the ferment are subject to considerable experimental error, especially the low values, but supposing that they are roughly correct, we see that the rate of ferment disintegration varied between the extremes of 0,003 and 38,46, or as 1 to 13000. The excessively unstable condition of the ferment at the time of the chloroform perfusion is shown by the rapidly increasing rate at which it was breaking away from the tissue even during the sodium fluoride perfusion. Thus in the three successive intervals preceding the chloroform perfusion, the ferment removed per hour amounted to 0,005, 0,064 and 0,245 unit respectively. It should be mentioned that in this experiment the rate of perfusion was varied considerably, it being 100 c. c. during each of the time intervals mentioned in the table.

In other columns of the above table are given the KJELDAHL proteid values, and the differences between each of these values and its corresponding biuret proteid value. These differences are the most instructive part of the whole experiment, for they show that the excess of non-proteid nitrogen breaking away from the kidney tissue is absolutely independent of variations in the amount of actual proteid. Thus between the 3rd and 48th hours on an average only a fiftieth as much proteid broke away as between the 150th and 168th hours, and yet in the former period the average excess of non-proteid nitrogen was three times greater than that in the latter period. In fact the non-proteid nitrogen dwindled down steadily in amount from the 3rd hour on to the end of the experiment. In order to arrive at this result, the three values obtained from 150 hours onwards have been in each case grouped together, and means taken, because the excess of non-proteid nitrogen was so small as to be within the limits of experimental error of the proteid estimations. This experiment accordingly serves another purpose. It proves that the colourimetric estimation of proteid by comparing it against a standard solution of WITTE's peptone gives the same result as a KJELDAHL estimation. In other words it shows that a given percentage of peptone as estimated by KJELDAHL's method contains the same number of biuret-test-yielding groups as the same percentage of tissue proteid.

As already stated, it is probable that almost the whole of the non-proteid nitrogen, except that removed from the kidney during the first few hours' perfusion, is produced by tissue autolysis. The erepsin and other intracellular proteolytic ferments must be con-

stantly exerting their digestive action on the proteids of the dead tissue to which they are attached, and splitting them up into decomposition products. Presumably the whole of the nitrogen in the tissues exists in the form of proteid or proteid-like groups, and is able to break loose in an unchanged form provided only it escapes rapidly enough. If, however, the disintegrative processes are sufficiently checked, then almost the whole of such disintegration as does occur is effected by intracellular ferment action, and in consequence proteid decomposition products, instead of actual proteid, are set free. In the present experiment we see that between the 3rd and 48th hours a ratio of 8,2 was obtained, or about $^9/_{10}$ths of the nitrogen removed was in a non-proteid form.

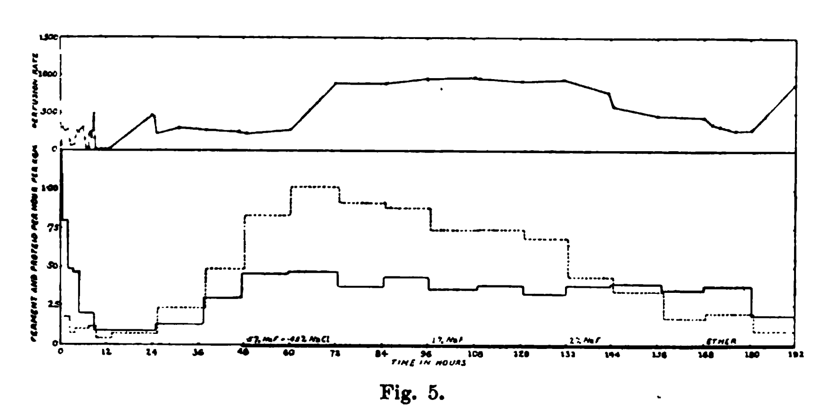


Fig. 5.

In that perfusion of a kidney with sodium fluoride solution prevents the onset of most of the tissue disintegration which would otherwise occur, it might be thought that similar perfusion of a kidney which was rapidly disintegrating as the result of putrefaction, would, by preventing the putrefaction, prevent also the disintegration. But such does not seem to be the case. Once active disintegrative processes have set in, they are almost uninfluenced by sodium fluoride. The result shown in the accompanying figure (Fig. 5, Exp. 8) was obtained by perfusing a cat's kidney for the first 48 hours with 0,9 % sodium chloride solution, and then with increasing strengths of sodium fluoride. Judging from the considerable increase of perfusion rate which ensued between the 60th and 73rd hours of experiment, a certain amount of putrefaction must have continued for a time even though the kidney was being perfused with a mixture of equal volumes of normal saline and 1 %

sodium fluoride. In any case the greater concentrations of sodium fluoride must have completely prevented putrefaction, and yet the proteid continued to break away from the kidney tissue at a practically constant rate. In no other experiment, indeed, did the proteid disintegration remain so constant for so long a time, viz. $5^1/_2$ days. The ferment disintegration pursued an independent course, and steadily diminished from the 72nd hour onwards. The curve given at the top of the figure affords good proof of the continued vitality of the kidney blood vessels. Thus we see that the perfusion rate underwent large rhythmic oscillations during the first 9 hours, it varying from 40 to 310 c. c. per hour. It then rose to 500 c. c. per hour, and 10 minutes later it fell to 16 c. c., and subsequently to 9 c. c. per hour. Probably the first of these final variations was due to the relaxation of tonus of the arterial walls produced by death, and the second, to the onset of rigor mortis. Next morning the perfusion rate had increased again to 500 c. c. per hour, presumably owing to the disappearance of rigor mortis. In some of the other experiments considerable variations of perfusion rate were noticed, but they were never rhythmical to the same extent. Possibly the present result was partly owing to the manner of perfusion adopted. Thus from the 2nd to the 13th hour only 20 c. c. of perfusion liquid was used in each period, and this was perfused again and again, always at maximum pressure. During the rest of the experiment only 30 c. c. of perfusion liquid were used for each 12 hour period, and this was likewise re-perfused more than once, mostly at a low pressure.

In Exp. 10 (Fig. 7) the kidney was perfused with Ringer's solution for the first 50 hours, and then with 2 % NaF, and in this case also the antiseptic medium had no influence on the rate of tissue disintegration.

The Effect of Ether and Chloroform.

We have seen in several of the above experiments that perfusion of a kidney with saline solution saturated with ether or chloroform always brought about increased tissue disintegration, whatever the time for which the tissue had been previously disintegrating. The earlier in the course of perfusion the anaesthetic is applied, the more marked is the reaction. The disintegrative effect of ether on the tissues of a rabbit's kidney is shown in Fig. 6 (Exp. 15). After perfusion with oxygenated Ringer's solution for two hours, Ringer's

solution saturated with ether was substituted. The proteid removed from the kidney by the perfusion liquid immediately increased tenfold, whilst the ferment increased from six- to fifteen-fold. So rapid was the disintegration that 19 % of the total nitrogen in the kidney was washed out during the first three hours of etherisation. Subsequent to this the disintegrative processes rapidly diminished, and between the 12th and 72nd hours only a fourth as much proteid was removed as between the 3rd and 11th hours. It should by noted that the vertical scale on which this diagram is drawn is four times less than that used in previous figures, for the maximum proteid disintegration is nearly eight times greater than in any of these experiments, though it is only half the maximum noted in Exp. 17.

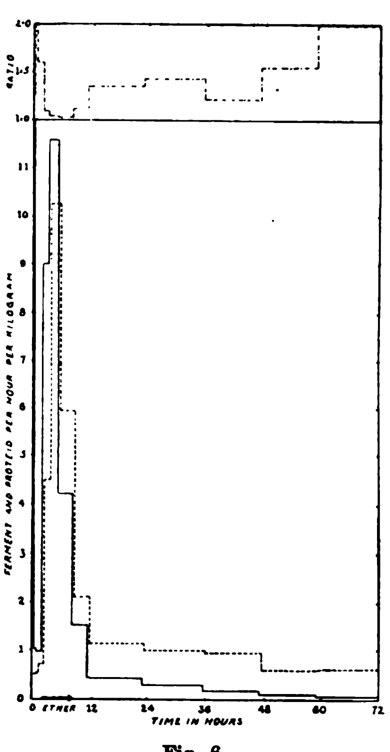


Fig. 6.

The ratio of KJELDAHL proteid to biuret proteid reached the value of 3,58 during the second half-hour's perfusion, and then, during the first three periods of ether perfusion, it sank to 1,08, 1,03 and 1,02 respectively. Subsequently, as the proteid disintegration diminished, it gradually rose again to 1,99.

The effect of chloroform on tissue disintegration is not quite so striking as that of ether, perhaps because it is only about a tenth as soluble in salt solution, and so is brought to bear upon the tissue in a less concentrated form. From the data given in the table we see that in Exp. 5 the kidney was perfused for four hours with RINGER's solution, and for the rest of the experiment with chloroform-saturated RINGER. The chloroform caused the proteid disintegration to increase four- to six-fold for the first five hours, but the maximum disintegration rate was not a fifth of that produced by ether in the previous experiment, though owing to its lesser initial intensity it was more prolonged.

Time of perfusion of kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 5)	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	KJELDAHL proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of KJELDAHL to biuret proteid
0 to $^1/_2$	Oxygenated RINGER'S solution	—	10,47	20,19	9,72	1,9
$^1/_2$ to 1	do.	0,14	1,12	2,88	1,76	2,6
1 to $1^3/_4$	do.	0,06	0,56	1,57	1,01	2,8
$1^3/_4$ to $2^1/_2$	do.	0,06	0,54	1,16	0,62	2.1
$2^1/_2$ to 4	do.	0,02	0,36	0,74	0,38	2,1
4 to 6	Ox.RING.sol.+chloroform	2,22	1,57	1,84	0,27	1,2
6 to 9	do.	2,51	2,15	2,69	0,54	1,2
9 to 12	do.	2,28	1,34	1,50	0,16	1,1
12 to 14	do.	2,91	1,53	1,63	0,10	1,1
23 to 26	do.	0,65	0,44	0,48	0,04	1,1
26 to 37	do.	0,78	0,30	0,36	0,06	1,2
37 to 50	do.	0,67	0,21	0,26	0,05	1,2
50 to 72	do.	0,47	0,21	0,29	0,08	1,3
72 to 95	do.	0,41	0,18	0,25	0,07	1,4
95 to 119	do.	0,43	0,18	0,25	0,07	1,4
119 to 143	do.	0,18	0,13	0,18	0,05	1,4
143 to 167	do.	0,11	0,09	0,14	0,05	1,6
167 to 192	do.	0,07	0,07	0,11	0,04	1,6

The change produced by the chloroform in the ferment disintegration was very striking. Owing to the fact that very little ferment was breaking away in the pre-chloroform stage, there was a hundredfold increase during the first 10 hours of chloroform treatment. Subsequently the ferment dwindled down at about the same rate as the proteid.

The ratio of KJELDAHL proteid to biuret proteid fell from 2,1 to 1,2 or 1,1 during the first few hours of chloroform, and then it gradually rose again as the proteid disintegration diminished. In the last column but one of the table are given the differences between the amounts of KJELDAHL proteid and biuret proteid removed per hour, and we see that, after the first 14 hours of experiment, these values are more or less constant. From the 23rd hour onwards they vary only from 0,08 to 0,04 g, the proteid meanwhile varying from 0,44 to 0,07 g. It will be remembered that in Exp. 17 the non-proteid nitrogen dwindled gradually, though from the 48th hour on to the end of the experiment it varied only from 0,057 to 0,034 g. In most other cases it likewise dwindled down somewhat, and even in the present experiment there is a gradual diminution from the 50th hour onwards. This is doubtless the normal result, it being due to diminishing autolysis induced by the diminishing amounts of ferment still remaining in the tissues.

A proof that this non-proteid nitrogen is of autolytic origin is afforded by its numerical value. In both of the experiments mentioned it kept at about 0,05 g per hour, and we shall see that in all other experiments made under suitable conditions values of the same order were yielded. In the above quoted Exp. 15 concerning the effect of ether, the values of 0,09, 0,04, 0,05 and 0,06 g were obtained for the four respective periods between the 23rd and 72nd hours. In Exp. 7 (Fig. 3), 24 hours after putrefaction had been prevented by perfusion with 2 % NaF, it fell to 0,07 g, and during the next three days dwindled gradually down to 0,01 g.

Time of perfusion of cat's kidney hour	Perfusion liquid (Exp. 3)	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	KJELDAHL proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of KJELDAHL to biuret proteid
1 to 2	1 % NaCl	0,20	1,29	3,39	2,10	2,6
2 to 4	1 % NaCl + chloroform	3,80	1,20	2,11	0,91	1,8
4 to 6	do.	9,47	3,75	4,13	0,38	1,1
6 to $8^1/_2$	do.	0,03	1,20	1,65	0,45	1,4
$8^1/_2$ to 12	do.	0,01	0,24	0,49	0,25	2,0
24 to 27	do.	0,02	0,13	0,38	0,25	2,9
27 to 37	do.	0,07	0,14	0,52	0,38	3,7
47 to 52	do.	0,03	0,05	0,21	0,16	4,2
52 to 61	do.	0,08	0,10	0,30	0,20	3,0
71 to 122	do.	0,05 to 0,015	0,07 to 0,02	0,15 to 0,04	0,08 to 0,02	2,6 to 2,0
122 to 195	do.	0,010 to 0,004	0,016 to 0,009	0,024	0,013	2,1

The next experiment is likewise concerned with the effects of chloroform on tissue disintegration, but for some reason unknown the results produced were very atypical. The kidney was perfused for two hours with 1 % sodium chloride solution, and then chloroform saline was substituted. However the proteid disintegration was apparently unaffected for the first two hours, the reason being that the increase was only just sufficient to balance the rapidly diminishing amount of blood and lymph proteid removed. In the next two hours there was a very marked disintegration, and then the proteid diminished again just as rapidly as it had increased. Thus in the last 90 hours of perfusion the rate of disintegration was only about a tenth as great as in the previous experiment. The ferment showed even more striking variations, for the first four hours of chloroform perfusion caused a twentyfold and then a fifty-

fold increase, but subsequent to this the ferment disintegration almost stopped. Between the 6th and 8th hours it diminished to $^1/_{300}$th its immediately preceding value, and during the whole of the rest of the experiment only a quarter as much ferment was removed as between the 4th and 6th hours. The chloroform seemed to have destroyed most of the ferment, for only 17 % of the total amount present in the kidney was recovered in the perfused liquid, as against 40 % in the other chloroform experiment.

Though the proteid washed out of the kidney was much less than usual, the total nitrogen was but little diminished. In consequence the ratio of Kjeldahl proteid to biuret proteid was very high, it varying from 2,0 to 4,2 from the 8th hour on till the end of the experiment. The differences between the amounts of Kjeldahl proteid and biuret proteid were abnormally great from the 12th to the 61st hours, but then they sank to 0,08 g or less. The ferment and proteid values obtained from the 71st hour of experiment onwards dwindled down steadily, so they are not given in detail.

The volume of saline perfused varied from 50 to 21 c. c. per period, and the perfusion rate, though carried out at maximum pressure, sank to 4 to 8 c. c. per hour. This was owing to the marked constriction of the kidney blood vessels produced by the chloroform. This vaso-constrictor effect of chloroform has been described by Schäfer and Scharlieb [1]), who obtained it with all concentrations of chloroform in the blood vessels of the frog, and of mammalian heart and limb muscle, but only with a concentration of 1 or more per 1000 in the case of mammalian kidney vessels.

In the present chloroform experiment the flow of saline was intermittent. The perfusion was stopped for 10 or 12 hours each night, and in the day time the saline perfusing in the first three hours was assumed to have washed out the disintegration products which had been accumulating since the last perfusion. During the next 9 or 10 hours the flow was continuous (with some re-perfusion), and, as one would expect to be the case, the average amount of proteid and ferment removed was somewhat greater than in the discontinuous periods. In the previous chloroform experiment the flow was continuous throughout, except between the 12th and 23rd hours. In the ether experiment the flow was also continuous, 100 c. c. of saline being transfused — without any re-perfusion — in each of

1) Schäfer and Scharlieb, Trans. Roy. Soc. Edinb., Vol. 41, 1905, p. 311.

the recorded periods. As the ether has no constrictor effect upon the blood vessels, the perfusion pressure had to be kept very low.

In the next experiment (Exp. 4) the chloroform saline was employed only between the 27th and 50th hours, and the effect then produced is very striking compared with the spontaneous rise of proteid and ferment occurring at the 6th hour. Thus the proteid disintegration was eight times as great as the maximum spontaneous disintegration rate, and was, in fact, nearly as great as the maximum attained in the ether experiment above recorded. It will be noted that a considerable proteid and ferment rise occurred between the 25th and 27th hours, or before the chloroform perfusion was begun. As we shall see later, this was due to the sudden stimulus exerted

Time of perfusion of rabbit's kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 4)	Rate of perfusion per hour c. c.	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	KJELDAHL proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of KJELDAHL to biuret proteid
0 to 1/2	0,9 % NaCl in tap water	230	0,50	23,14	40,59	17,45	1,8
1/2 to 2 1/2	do.	255	0,30	0,77	2,52	1,75	3,3
2 1/2 to 6	do.	190	0,18	0,26	0,65	0,39	2,5
6 to 14	do.	90 to 490	1,84 to 0,94	0,80 to 0,60	0,90 to 0,64	0,17 to 0,04	1,2 to 1,1
23 to 25	do.	730	0,25	0,17	0,22	0,05	1,3
25 to 27	do.	810	3,50	1,44	1,55	0,11	1,1
27 to 29	0,9 % NaCl + chloroform	870	8,75	6,37	6,51	0,13	1,0
29 to 31	do.	680	6,30	4,28	4,58	0,30	1,1
31 to 34	do.	330	2,93	1,75	2,05	0,30	1,2
34 to 37	do.	190	1,31	0,90	1,00	0,10	1,1
49 to 50	do.	130	0,28	0,12	0,16	0,04	1,3
61 to 85	0,9 % NaCl without chloroform	110 to 120	0,12 to 0,09	0,11 to 0,06	0,14 to 0,07	0,03 to 0,01	1,3 to 1,2
96 to 132	do.	90 to 3160	0,09 to 0,20	0,11 to 0,21	0,17 to 0,44	0,06 to 0,23	1,5 to 2,1
144 to 168	do.	3330 to 3460	0,18 to 0,12	0,17 to 0,11	0,36 to 0,17	0,19 to 0,06	2,1 to 1,6

on the tissues by the substitution of fresh saline for saline containing products of tissue disintegration.

During the rest of the experiment the kidney was perfused with unchloroformed saline, and we see that after a day and a half the proteid disintegration began to increase again owing to putrefaction. In order to reduce the size of the table, a good many of the observations are grouped together, each group comprising three or four sets of values.

The differences between the amounts of KJELDAHL proteid and

biuret proteid are instructive. From the 10th hour on to the 97th hour they kept — with a few exceptions — at about the normal 0,05 g, and then they began to rise steadily with the onset of putrefaction to a value of 0,23 g; i. e. the autolysis was quadrupled through bacterial action. The exceptional values were obtained in the early part of the chloroform perfusion, and though large in themselves, they are not very large in relation to the magnitude of the actual proteid values.

In the third column of the table is given the perfusion rate of the saline. The saline was perfused and re-perfused at maximum pressure, during the first 14 hours continously, and then intermittently. The application of chloroform saline gradually diminished the perfusion rate, but to nothing like the extent produced by chloroform perfusion in the initial part of an experiment before rigor mortis of the blood vessels has set in. The latter part of the present experiment shows the striking effect of putrefaction, for by this agency the perfusion rate was gradually increased nearly fortyfold.

The effect of alcohol. It is held by Hans Meyer and by Overton [1]) that substances such as chloroform, alcohol and ether act as general protoplasmic poisons because certain lecithin- and cholesterin-like constituents of the cells have the power of dissolving and fixing them. The above described disintegrative effects exerted by chloroform and ether on living and dead tissues may perhaps be dependent on this property of the cell lipoids, but if so, one would expect alcohol to possess a similar disintegrative action. Judging from the single experiment made to test the point, this does not seem to be case. Thus in Exp. 9 a kidney was perfused for the first 49 hours with saline, the fluid being re-perfused after the 7th hour. A fair amount of proteid and ferment disintegration began after $1^1/_2$ hours' perfusion, and continued with considerable variations — especially of ferment — till the time when a mixture of three parts of saline with one part of absolute alcohol was substituted. During the first 12 hours of alcohol perfusion the proteid disintegration remained practically the same, and then it rapidly diminished. The ferment gave an irregular result, as it increased to some extent during the first 24 hours of alcohol, and then suddenly fell to about a fourth its value. After 46 hours of alcohol perfusion, saline saturated with ether was substituted, and this immediately caused the proteid and ferment disintegration to double in amount. After 48 hours of ether

1) Ergebnisse der Physiol., Bd. I, Heft 2, p. 670.

perfusion, saline saturated with chloroform was substituted, but this had little or no effect, either in this experiment or in others in which it was tried. In fact it was found that neither chloroform after ether nor ether after chloroform had any effect to speak of, but we see that in the present experiment ether after alcohol was of considerable influence.

Time of perfusion of rabbit's kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 9)	Rate of perfusion per hour c. c.	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g
0 to 1/2	0,9 % NaCl in tap water	125	—	20,45
1/2 to 1 1/2	do.	200	0,34	1,03
1 1/2 to 3	do.	400	2,64	1,36
3 to 13	do.	400	2,11 to 1,73	1,15 to 0,43
13 to 24	do.	410	1,18	0,25
24 to 36	do.	440	6,01	0,70
36 to 49	do.	400	3,69	0,80
49 to 60	3 parts saline + 1 part alcohol	190 to 3,5	3,84	0,82
60 to 72	do.	1,8	4,39	0,54
72 to 84	do.	1,8	1,26	0,21
84 to 95	do.	1,8	1,23	0,10
95 to 108	saline + ether	3,1	2,39	0,21
108 to 143	do.	3,2	1,82 to 0,82	0,16 to 0,09
143 to 192	saline + chloroform	3,5	0,65 to 0,24	0,10 to 0,05

The apparent effect of alcohol is to some extent modified by the changes of perfusion rate. Thus in the first 12 hours of alcohol treatment the perfusion rate fell from 190 c. c. to 3,5 c. c., and in subsequent periods to 1,8 c. c. Such an excessively slow perfusion rate as this would no doubt diminish the amount of tissue disintegration, and the fact that the etherised saline perfused nearly twice as fast as the alcohol saline would account for a little of the proteid and ferment rise. This experiment, therefore, standing by itself, is not conclusive in differentiating the action of alcohol from that of ether and chloroform, though it shows that alcohol has at best only a slight disintegrative action.

The Effect of Lactic Acid.

It was found by Catharine Schipiloff[1]) that the injection of a 0,1 to 0,25 % solution of lactic acid into the blood vessels of a frog caused immediate stiffening of the muscles, whilst Fletcher[2]) found that all strengths of lactic acid from 0,05 to 5 %

1) C. Schipiloff, Centralbl. f. d. med. Wiss., 182.
2) W. M. Fletcher, J. Physiol., Vol. 23, 1898, p. 10.

caused rigor mortis accompanied by a considerable increase in the survival discharge of CO_2 from the muscle. It seemed probable, therefore, that lactic acid might have a similar action upon kidney tissue, and bring about sudden death and disintegration.

Time of perfusion of kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 12)	Perfusion rate per hour c. c.	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	KJELDAHL proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of KJELDAHL to biuret proteid
0 to 1	0,9 % NaCl in tap water	60	—	11,09	16,23	5,14	1,5
1 to 2	do.	70	0,10	1,31	4,58	3,27	3,5
2 to 4	do.	110	0,01	0,45	1,35	0,90	3,0
4 to 6	0,9 % NaCl + 0,01 % lactic acid	90	0,03	0,23	0,80	0,57	3,5
6 to 8½	0,9 % NaCl + 0,03 % lactic acid	90 to 30	0,04	0,15	0,57	0,42	3,8
8½ to 11	do.	17	0,01	0,07	0,29	0,22	4,1
11 to 13	0,9 % NaCl + 0,06 % lactic acid	23	0,07	0,10	0,36	0,26	3,6
13 to 23	do.	—	0,12	0,42	0,80	0,38	1,9
23 to 34	do.	—	0,11	0,40	0,81	0,41	2,0
34 to 46	do.	—	0,06	0,18	0,39	0,21	2,2
46 to 59	0,45 % NaCl + 0,5 % NaF + 0,06 % lactic acid	110	0,04	0,16	0,52	0,36	3,2
59 to 71	do.	630	0,04	0,11	0,28	0,17	2,5
71 to 83	do.	900	0,07	0,13	0,33	0,20	2,5
83 to 95	0,45 % NaCl + 0,5 % NaF + 0,12 % lactic acid	370	0,12	0,12	0,21	0,09	1,8
95 to 107	0,9 % NaCl + chloroform	60	0,16	0,16	0,28	0,12	1,8
107 to 120	do.	30	0,07	0,11	0,25	0,14	2,3

In Exp. 12 the kidney was perfused for four hours with normal saline; then for two hours with saline containing 0,01 % lactic acid, and then for five hours with saline containing 0,03 % lactic acid. However, the acid seemed without influence, as the proteid dwindled down gradually at its usual rate, and the ferment kept at a minimum. On substituting 0,06 % acid, there was a slight proteid and ferment rise during the next two hours, followed by a more considerable rise lasting for the next 24 hours. Presumably this rise was due to the increased acidity, but it showed nothing of the sudden onset produced by ether or chloroform perfusion. Between the 83rd and 95th hours 0,12 % acid was perfused. No effect was produced on the proteid, but the ferment disintegration was nearly doubled. Still this rise may have been in part due to putrefaction, which

— as judged by the increase of perfusion rate — seemed to be proceeding in spite of the addition of 0,5 % NaF to the perfusion liquid. During the last 25 hours of the experiment chloroform saline was substituted, but this caused very little increase of disintegration.

The most interesting part of this lactic acid experiment lies in the KJELDAHL determinations. We see that throughout the experiment the ratio of KJELDAHL proteid to biuret proteid remained high, it varying from 1,8 to 4,1 after the first hour. In fact the lactic acid perfusion caused a very much larger proportion of the nitrogen than usual to break away in a non-proteid form. Instead of the usual difference of about 0,05 g per hour, we find a value four to eight times as great. Up to the 59th hour very little of this increase could have been due to putrefaction, so it must indicate that 0,06 % lactic acid has the power of splitting up a good deal of the tissue proteid into non-proteid decomposition products. As the acid has no such action upon normal proteid, it follows that the tissue proteid is in a specially unstable condition, or presumably it exists in a different state of molecular configuration to normal proteid. Once broken off from the kidney tissue, however, it is quite stable. Thus if a perfusion liquid be kept, the proteid in it is gradually hydrolysed by the ferments till after several months only a fifth or less of it may remain, the rate of hydrolysis of course depending on the amount of ferment present. But if this ferment be destroyed, no further hydrolysis of the proteid will ensue. In the next experiment to be described the kidney was perfused with 0,2 % lactic acid saline, and this destroyed practically all the ferment. Accordingly it was found that the proteid in the perfusion liquid underwent no hydrolysis to speak of in six months, in spite of the presence of the 0,2 % of lactic acid.

In Exp. 13 the kidney was perfused for the first 7 hours with normal saline, and during this time it underwent a good deal of spontaneous disintegration, as is shown by the rise of ferment. However the substitution of saline containing 0,1 % of lactic acid was followed by a considerable diminution both of proteid and ferment. Afterwards there was a slight rise in the proteid, and on substituting 0,2 % lactic acid saline a more considerable rise of proteid, but this was only temporary, and judging from the previous lack of response to 0,1 % acid it may have been a chance result, not directly produced by the increased acidity. Meanwhile the ferment had dwindled down almost to nothing, and it never showed any increase again throughout

the experiment. This must have been due to the destructive action of the acid upon the ferment, for only 0,75 % of the total ferment originally present in the kidney was recovered in the perfused liquid, whilst only a trace — 0,05 % of the whole — remained in the tissue after the experiment. In the previous experiment the ferment destruction was less because of the smaller acidity, and 5 % of the total ferment was recovered in the perfused liquid, whilst 16 % was retained in the kidney tissue.

After perfusing the kidney for 24 hours with 0,2 % acid, saline saturated with ether was substituted, but this had no appreciable effect on the proteid disintegration. Throughout the experiment the proportion of tissue proteid recovered in the perfusion liquid was much smaller than usual, because such a large amount of it had been hydrolysed by the lactic acid. Thus during the lactic acid period the excess of Kjeldahl proteid over biuret proteid was about ten times the normal 0,05 g per hour. When the lactic acid was replaced by ether and chloroform saline, this difference gradually dwindled down, though it was two days before it reached its normal figure.

Time of perfusion of cat's kidney hours	Perfusion liquid (Exp. 13)	Temperature	Ferment per hour per kg	Biuret proteid per hour per kg g	Kjeldahl proteid per hour per kg g	Difference between proteids g	Ratio of Kjeldahl to biuret proteid
0 to 1	0,9 % NaCl in tap water	21,0°	0,70	17,14	25,41	8,27	1,5
1 to 5	do.	21,0°	1,43	1,16	1,70	0,54	1,5
5 to 7	do.	21,0°	2,16	0,90	1,17	0,27	1,3
7 to 9½	0,9 % NaCl in tap water + 0,1 % lactic acid	20,2°	0,39	0,46	0,82	0,36	1,8
9½ to 12	do.	19,8°	0,10	0,67	1,13	0,46	1,7
12 to 13½	0,9 % NaCl in tap water + 0,2 % lactic acid	20,5°	0,13	1,12	1,70	0,58	1,5
13½ to 24	do.	19,3°	0,08	0,46	1,23	0,77	2,7
24 to 36	do.	19,2°	0,07	0,41	0,96	0,55	2,4
36 to 72	0,9 % NaCl + ether	19,2°	0,09 to 0,03	0,25 to 0,07	0,61 to 0,21	0,36 to 0,14	2,4 to 3,3
72 to 84	0,9 % NaCl + chloroform	19,3°	0,03	0,10	0,16	0,06	1,6
84 to 216	do.	19,4°	0,03 to 0,01	0,09 to 0,01	0,13	0,08	2,6

In the third column of the above table is recorded the temperature of the kidney during the experiment. It was measured by taking the temperature of a flask containing 10 c. c. of water which

was suspended close to the kidney chamber. The range of variation was only 1,8° during the 9 days. From the average values given in the table at the end of the paper we see that the temperatures here given were the highest observed in any experiment. The lowest were in Exp. 16, when the temperature averaged 13°.

The Differential Reactions of Disintegrating Tissues to Stimuli.

In certain experiments it was found that the reaction of the various constituent groups of the tissue to a change of environmental conditions might be a differential one. The most striking results

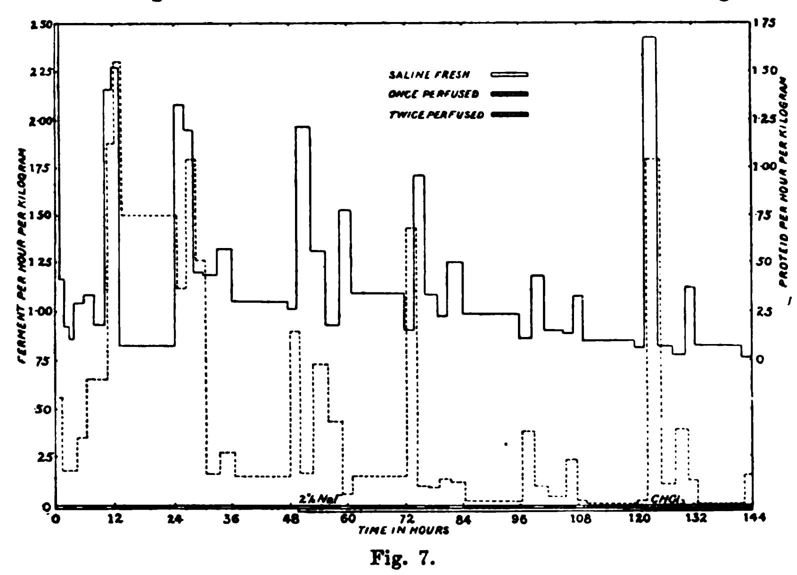


Fig. 7.

of this character were obtained by alternate perfusion of the kidney with fresh saline and perfused saline. In Exp. 10, Fig. 7, the kidney was perfused with oxygenated Ringer's solution, and of the total volume of 100 c. c. used between the 1st and 2nd hours 10 c. c. were withdrawn for testing, and the remaining 90 c. c. were re-perfused. Then 10 c. c. more were withdrawn, and the remaining 80 c. c. re-perfused a second time between the 3rd and 4th hours. A fresh 100 c. c. of Ringer's solution were now taken, and perfused, re-perfused and again re-perfused, and the same process was continued for six days. Generally five perfusions or re-perfusions, each of two or three hours duration, were carried out in the daytime, and one 11 hours' perfusion at night.

In the perfusion apparatus used, the indiarubber tube connecting the reservoir to the cannula had a volume of 9 c. c. To prevent this acting as so much dead space, a small side tube was introduced immediately above the cannula, and when the perfusion liquid was changed, the connecting tube was filled up with the fresh liquid as well as the reservoir. The dead space between side tube and actual kidney was only 0,6 c. c., an amount which could be neglected in most cases. In the present experiments, however, it was very necessary to correct, not only for it, but for the dead space in the kidney itself. Thus if fresh saline were substituted for twice perfused saline, the first few c. c. of liquid driven out of the kidney would really consist of twice perfused saline which had been retained in the renal veins. As this twice perfused saline might contain ten times as much tissue disintegration products as the freshly perfusing saline, a serious error would be introduced if no correction were applied. The suitable correction could only be ascertained by trial, for it varied with the size of the kidney. With a kidney of about 7 g weight it was found that a volume of 3 c. c. for dead space of cannula and kidney gave about the best result.

To return to the figure, it will be seen from the proteid curve (which for the sake of clearness has been raised above the ferment curve) that the perfusions and re-perfusions made during the first ten hours had comparatively little effect upon the tissue disintegration. Then, on substituting fresh saline, the proteid value immediately shot up from 0,18 g per hour to 1,41 g, and during the first re-perfusion of this saline, went a little higher still. During the second re-perfusion it dwindled down to a very low figure, but rose again almost to its previous height on perfusion with another 100 c. c. of fresh saline. From this point onwards the proteid disintegration varied according to the nature of the perfusion liquid almost with clockwork precision. Fresh saline always caused a sudden rise of disintegration; once perfused saline a considerable fall of this disintegration; twice perfused saline a more considerable fall still. The only irregularity in this orderly succession of events occurred between the 30th and 33rd hours, when the manner of perfusion was different. Instead of 100 c. c. of fresh saline, 25 c. c. wore run through, and then this saline was re-perfused. Another volume of 25 c. c. of fresh saline was perfused and re-perfused, so the kidney received its usual 100 c. c. of perfusion liquid, but with four changes of composition in the three hours. It was thought that this repeated change would induce a considerable increase of tissue disintegration, but from the curve we

see that on the contrary there was even less than during the preceding perfusion with re-perfused liquid. The explanation of this and other apparent anomalies was elucidated by other experiments, and was found to lie in the fact that a marked reaction of the tissues can only be induced by a marked change in the character of the perfusion liquid. The more products of tissue disintegration present in the liquid previously perfused, and the longer the kidney has been subjected to such products, the more it will react to a sudden substitution of fresh saline solution, and the greater will be the ensuing disintegration.

It will be seen from the figure that 2 % NaF was substituted for RINGER's solution after $49^1/_2$ hours' perfusion, but that the succession of disintegration changes was in no wise affected thereby. After 120 hours the NaF was replaced by chloroform-RINGER, and this greatly increased the disintegration for the next $2^3/_4$ hours, but the effect was only temporary.

The variations produced in the ferment disintegration by the changes of perfusion medium are no less striking than those in the proteid, but by comparing the curves we see that as a rule *a change of perfusion medium caused diametrically opposite effects in the disintegration of the ferment and proteid groups*. Perfusion with twice perfused saline invariably provoked the minimum proteid disintegration in each cycle, but in seven out of the ten complete cycles (the first chloroform cycle being excluded) the twice perfused saline induced the *maximum* ferment disintegration instead of the minimum. The minimum in each cycle was sometimes induced by the fresh saline, but more often by the once perfused saline. The irregularity of the results was due to several factors, such as the specially unstable equilibrium of the ferment groups; also to the fact that the average rate of tissue disintegration was greater at first than afterwards, whereby a once perfused liquid in the earlier part of the experiment might contain as much disintegration products as a twice perfused liquid in the later part, and so induce a correspondingly large ferment disintegration. Then there was the complicating factor of variable perfusion rate. In all of the 11 hour night periods but one the kidney was perfused with 90 c. c. of once perfused saline. The perfusion rate was therefore 3 to 6 times slower than in the day periods, and, moreover, was at a much more variable speed. The reservoir of saline — a graduated tube 18 cm in length — was fixed overnight at a height of about 20 cm above the level of the kidney. The pressure of saline was therefore

about 18 + 20 cm when full, and 20 cm when empty. Accordingly the saline perfused through the kidney at a gradually diminishing speed during the night, whilst the volume of saline still remaining in the reservoir next morning, together with most of that in the connecting tube, was sent through the kidney quickly (i. e. in about half an hour) at a much greater pressure. Judging from the curve, this slow and variable perfusion rate was not much less efficacious in the removal of the disintegrating proteid from the kidney tissue

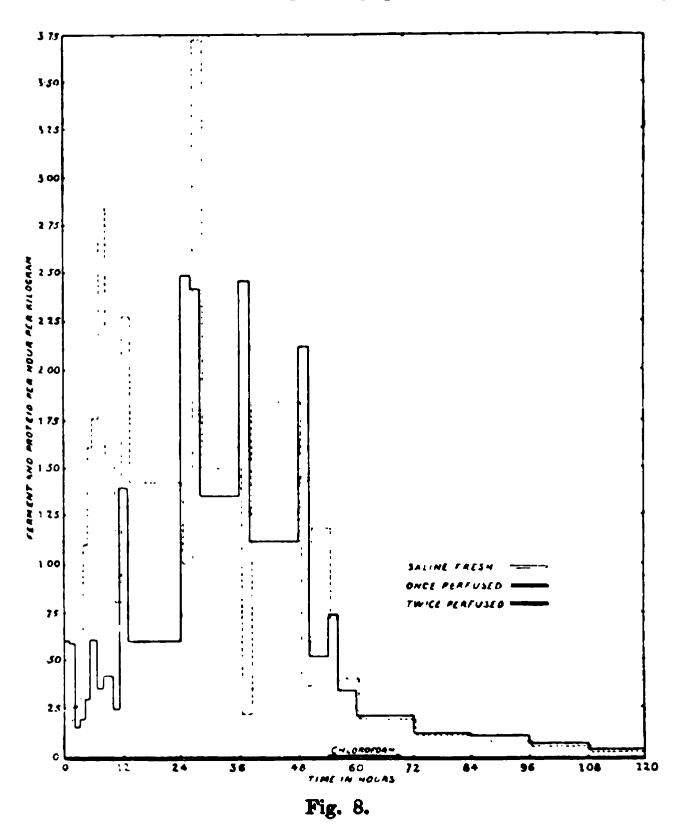


Fig. 8.

than the more rapid and even speed adopted in the day time; but the ferment was more affected by it.

The next experiment (No. 11, Fig. 8) is of a similar character, though as a rule the saline was re-perfused once instead of twice. The general contour of the curve is different from that observed in any other experiment, for we see that the tissue disintegration was so rapid during the first 54 hours that the substitution of chloro-

form-Ringer for oxygenated Ringer at this point caused very little further disintegration. Indeed after 72 hours the outflow of proteid and ferment almost ceased. For some reason unknown — but probably connected with the early and rapid disintegration — almost the whole of the ferment originally present in the kidney tissue was recovered, 94 % of it being in the perfusion liquid, and 3 % in the kidney after perfusion. In order to bring the ferment values within reasonable compass they have all been halved, or the units on the ordinate of the figure indicate parts of ferment per half kilogram of kidney tissue.

Between the 2nd and 5th hours, and again between the 6th and 11th hours, the saline was re-perfused three times. There was comparatively little proteid disintegration produced, but a very large ferment disintegration. From the 24th hour onwards the experiment shows even more strikingly than the previous one the differential reaction of the ferment and proteid groups. Thus the fresh saline perfused during the intervals of 24 to 26, 36 to 38, 48 to 50 and 54 to 56 hours invariably caused a great increase of proteid disintegration, but a great decrease of ferment disintegration, as compared with the disintegrations induced by the re-perfused saline which was circulating before and after these respective intervals. This was in spite of the fact that during the 13 to 24 and 38 to 48 hour intervals the perfusion rate was about six times slower than at other times. During the 28 to 36 hour interval the re-perfused saline was sent through the kidney again and again, so as to keep the perfusion rate at the same speed as during the previous and succeeding periods, but seemingly the disintegration was very little influenced thereby.

It will be remarked that the reaction of the ferment to once perfused saline in the present experiment corresponds to its reaction to twice perfused saline in the previous experiment. This must be because of the more rapid tissue disintegration in the present case.

In other experiments (e. g. 16 and 18) in which the kidney was perfused alternately with fresh and with once or more perfused saline, the ferment and proteid groups gave the same differential reaction as in the above cases, hence there can be no doubt as to the correctness of the result.

The Adaptation to Environment shown by Disintegrating Tissues.

We have seen that a change of the circulating liquid from perfused saline to fresh saline acts as a stimulus to increased disinte-

gration of the proteid groups from the tissues, but it is of interest to inquire more minutely into the nature of this reaction to stimulation. For this purpose, over certain periods the saline was perfused at a constant rate, and was collected at hourly intervals. The proteid in each separate sample was determined, and it was found in practically every case that the stimulus of the fresh saline caused a maximum proteid disintegration during the first hour it was perfused, and a gradually diminishing effect during succeeding hours. The accompanying figure (Fig. 9) shows portions of the proteid curve obtained in Exp. 14, and it will be seen that on four occasions the fresh saline, when substituted for perfused saline, was collected in four hourly samples. The reaction to the change of perfusion medium, and the subsequent rate of diminution of the disintegrative process, was most marked between the 136th and 140th hours of experiment, or when a fresh saline perfusion followed on a preceding 19 hours perfusion with re-perfused saline. It was much smaller, and the subsequent rate of diminution of disintegration was likewise smaller, during the 44 to 48 hour and the 92 to 96 hour periods, or when the fresh saline perfusion followed on a preceding perfusion with re-perfused saline of only 4 hours duration. In fact it was found as the result of this and other experiments to which it is unnecessary to refer in detail, that the reaction of the tissues to the stimulus of fresh saline was more and more marked the greater the duration of the preceding perfusion with re-perfused saline: and also, as a natural corollary, that the more marked the reaction the more rapid was the diminution in the rate of proteid disintegration during successive hourly periods. A striking proof of the first of these contentions is afforded by the proteid curve in Fig. 7. From this curve it will be seen that between the 24th and 122nd hours of experiment the kidney was perfused eight times with fresh saline, and that the increased proteid disintegration thereby provoked was alternately greater and smaller. During the 1st, 3rd, 5th and 7th responses to the fresh saline perfusion 1,33, 1,22, 0,96 and 0,43 g respectively of proteid

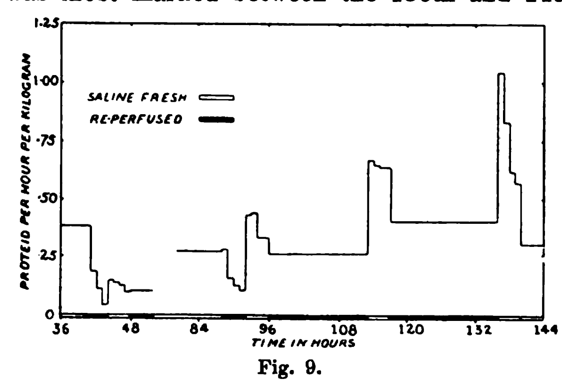


Fig. 9.

per hour broke away, whilst in the 2nd, 4th, 6th and 8th responses the amounts were 0,57, 0,77, 0,50 and 0,33 g respectively. Now previous to each big response, the kidney had been perfused for 12 to 14 hours with once or twice perfused saline; and previous to each small response, for only about 6 hours. Hence the longer perfusions were followed by nearly double as much reaction as the shorter perfusions. However it is not possible to attribute the whole of this difference of reaction to difference of preceding perfusion period, for the saline re-perfused during the longer periods contained on an average nearly half as much again of disintegration products as the saline re-perfused during the shorter periods. Hence the change to fresh saline would be more marked in the one case than in the other, and so would provoke more reaction: but in the light of certain other observations it is probable that the larger part of the effect produced was dependent on the duration of the preceding perfusion.

The gradual diminution of proteid disintegration occurring in successive hours of a perfusion with fresh saline following upon one with re-perfused saline is due to the stimulus gradually losing its excitatory action: in other words, to the disintegrating tissue becoming more and more adapted to its new environmental condition. Further proof of such gradual adaptation is found in the results described in the next section.

The Effect of Osmotic Changes on Tissue Disintegration.

In studying the effects of changes of salinity upon tissue disintegration, the secondary effects of putrefaction were always excluded by the addition of sodium fluoride to the perfusion media. In the experiment (No. 19) of which the results are recorded in Fig. 10, the kidney was perfused with Ringer's solution for the first two hours; with 1 % NaF for the next 3 hours; with a solution containing 1 % NaF and 1 % NaCl for the next 4 hours, and with a solution of 1 % NaF and 3 % NaCl for the next 14 hours. These successive increments of salinity had very little influence on the tissue disintegration, though there was a slight increase of proteid and ferment when perfusion with 1 % NaF + 1 % NaCl was begun. The 4 % salt solution was now replaced by a 1 % solution (0,25 % NaF + 0,75 % NaCl) and in the next two hours the proteid rose from 0,14 g per hour to 4,37 g, and the ferment from 0,12 unit to 7,69 units. This excessive disintegration was very evanescent, for during the next two hourly periods it dropped to about 1,0 g of proteid and

1,51 units of ferment. The 1 % saline was now replaced by the 4 % mixture, and a distinct increase in the proteid disintegration was thereby produced, but it was likewise very temporary, and after two hours fell off a good deal. The ferment ran parallel with the proteid except during the first hour of the 4 % solution, when it was abnormally low. This abnormality was probably due to some experimental error, but unfortunately it was impossible to repeat the ferment estimation. After 4 hours of 4 % solution, the kidney was treated for a further 4 hours with 1 % solution, and again a marked

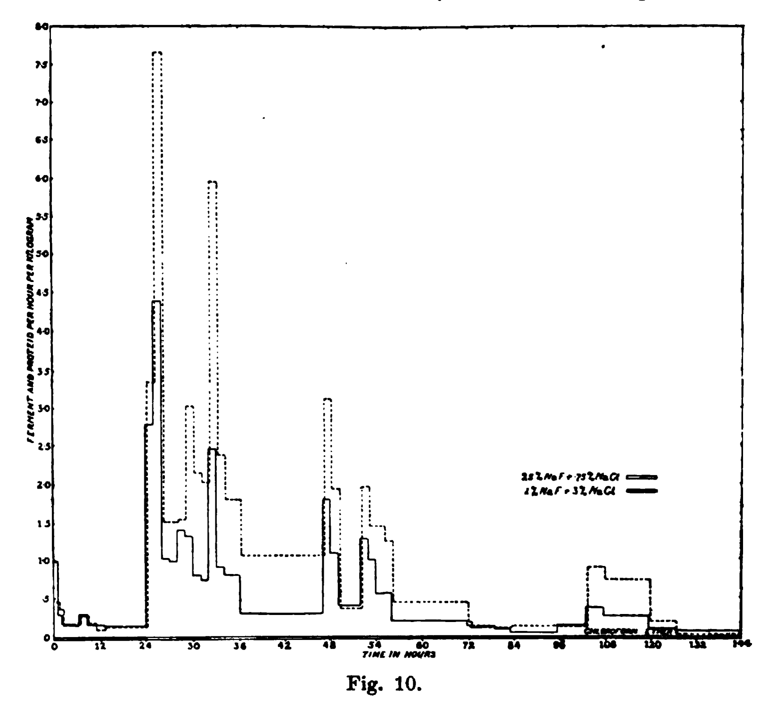


Fig. 10.

reaction both of proteid and ferment resulted. This was more evanescent than either of the previous reactions, and had practically ceased after the first hour. We see, therefore, that change from more to less concentrated saline solution in each case induced a more marked reaction than the change from less to more concentrated solution. The lesser magnitude of the second reaction to the dilute saline is due to the principle enunciated in the previous section, viz, that the tissue reaction is more and more marked the more prolonged the preceding perfusion with the alternative medium. A further proof of this contention is afforded by the observations made between

the 47th and 55th hours. In this case the dilute saline, after 15 hours' continuous perfusion, was replaced by the concentrated, and the reaction thereby induced was very much greater than in the previous case when it replaced the dilute saline after only 4 hours perfusion. Is was, in fact, considerably greater than the subsequent reaction produced by replacing the concentrated saline with dilute. The effect of change of salinity was just as temporary in these two series of observations as in the first three series, it practically ceasing after two hours.

The similarities between the variations of proteid and ferment disintegration have already been noted, but they merit a further discussion because of their contrast to the previously described results of perfusion with fresh and re-perfused saline. The correspondence is not numerically exact. For instance the ratio of ferment to proteid during the 32 to 36 hour period is on an average more than half as great again as that between the 24 to 28 hour period. In fact the ratio between the two may gradually vary during the progress of the experiment, but the hourly variations in the proteid are very closely followed by similar variations in the ferment, as can be seen from the sample data given herewith. Apparently the ratio of ferment to proteid is almost independent of the degree of salinity.

Period of perfusion hours	Proteid per hour per kg g	Ferment per hour per kg	Ratio
24 to 25	2,77	3,55	1,3
25 to 26	4,38	7,67	1,7
26 to 27	1,02	1,51	1,5
27 to 28	0,98	1,51	1,5
32 to 33	2,44	5,95	2,4
33 to 34	0,90	2,36	2,6
34 to 36	0,80	1,81	2,3

It will be noticed that between the 24th and 60th hours of the above experiment the time scale on which the results have been plotted out in the figure has been doubled. This was with a view to obtaining greater clearness. Also, to bring the record within convenient limits, the ordinate scale units are half those employed in most other figures.

As regards the remainder of the experiment not much need be said. Between the 56th and 72nd hours the kidney was perfused with the 4 % solution, and then between the 72nd and 75th hours the salinity was gradually lowered to 1,04 %. At every half hour in this period a volume of 5 to 15 c. c. of the solution in the

reservoir was removed and replaced by an equal volume of water, so that the salinity was lowered by six nearly equal steps. During the next 3 hours it was raised in the same way by six steps up to 4 % again, and yet we see from the figure that this change of salinity had no effect at all upon the rate of proteid and ferment disintegration. No doubt the larger part of available proteid and ferment had already broken away from the tissues, but there was still enough present to give the distinct rise resulting from perfusion with dilute saline between the 96th and 103rd hours, and the still more marked one subsequently resulting from chloroform saline. Hence this part of the experiment affords fair confirmation of the deduction made from the results of the first 24 hours' perfusion, viz. that change of salinity can only act as a stimulus to tissue disintegration when it is sudden. Doubtless also one may conclude that the more marked the change of salinity the more marked will be the reaction of disintegration.

The effects of osmotic pressure were studied in two other experiments (Nos. 20 and 14). The results obtained in No. 20 were in agreement with those already described, so they need not be discussed in detail. As before, change from concentrated to dilute saline caused a more marked reaction than the reverse change: also the proportionality between the ferment and proteid was roughly constant after the first few hours. In Exp. 14 the perfusion was continued for 30 days. The data given in the accompanying table — which concern only the latter part of the experiment — show that the tissues continued to disintegrate in diminishing degree throughout the perfusion. Ringer's solution and 2 % NaF were used alternately, the more dilute saline liquid always provoking a relatively larger amount of disintegration than the less dilute.

Time of perfusion hours	Perfusion liquid (Exp. 14)	Biuret proteid per hour per kg g	Time of perfusion days	Perfusion liquid	Biuret proteid per hour per kg g
136 to 140	Ringer's solution	0,77	8 to 9	2 % NaF	0,051
140 to 149	2 % NaF	0,30	9 to 10	Ringer's solution	0,058
149 to 160	do.	0,11	10 to 12	2 % NaF	0,034
160 to 163	Ringer's solution	0,40	12 to 14	Ringer's solution	0,023
163 to 173	do.	0,11	14 to 18	2 % NaF	0,015
173 to 190	do.	0,07	18 to 21	Ringer's solution	0,010
			21 to 26	2 % NaF	0,0048
			26 to 30	Ringer's solution + choroform	0,0065

The Disintegration Processes in Unperfused Kidneys.

Numerous observations have been made upon the autolysis of tissues which have been broken into fragments by chopping or pounding, but as far as I am aware few or none have been made upon the autolysis of intact tissues. The perfusion method lends itself very readily to observations of this kind, as the kidney or other organ can be kept for any desired period after death, and the autolytic products then washed out and analysed. In order to determine what proportion of the products so obtained is really due to autolysis, it is necessary to know the average amounts of products removed by perfusion from normal kidneys. In Fig. 11 the amounts of proteid removed from rabbits' kidneys during the first 2 to 6 hours of perfusion are plotted out. The results of five experiments are given, only those being included in which it was thought that the kidney tissue was undergoing no disintegration at the time. Thus in all these cases, and for the periods recorded, the ferment contained in the perfusion liquid was so small in amount that it was probably almost entirely derived from the blood and lymph of the kidney, and not from tissue disintegration. In no experiment upon a rabbit's kidney did the ferment keep at a minimal value for more than 6 hours, but in several of those made with cats' kidneys it did so remain for 24 hours or more. Hence on the right side of the figure are given much more complete records of the proteid removed by perfusion from six cats' kidneys. On comparing the individual curves together, one is struck by their marked similarity; a similarity so great that at many points some of the curves overlap. The same correspondence holds for the curves yielded by rabbits' kidneys, but it will be noticed that there is great dissimilarity between the rabbit kidney curves on the one hand, and the cat kidney curves on the other. The blood and lymph proteid was removed much more slowly and gradually from the cats' kidneys than from the rabbits', so much

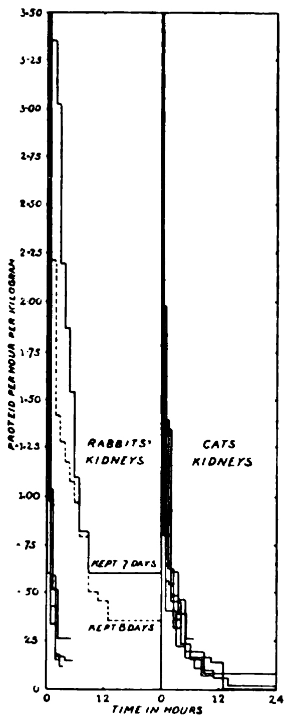


Fig. 11.

so that one must assume that a good deal of it is in a loose state of combination with the tissues: or rather, that it is in a firmer state of combination in the tissues of the cat than in those of the rabbit.

The absolute amounts of proteid removed from the rabbits' kidneys during the first four hours are given in the table, and it will be seen that during the first hour the values varied only from 12,1 to 15,6 g. In the case of the ferment values it will be seen that the 1 to 4 hour value in Exp. 11 is omitted. This was because some tissue disintegration had already set in, as shown by the 3,8 units of ferment which broke away in this period, instead of the usual 0,6 or 0,8 unit. The proteid value was so little affected by this disintegration that it is included. In Exp. 15 the kidney was treated with ether after 2 hours' perfusion, so both proteid and ferment values for the 1 to 4 hour period are omitted. As compared with the average rabbit kidney value, it was found that the average cat value showed a deficit of about 3 g of proteid in the 0 to 1 hour period, and an excess of about 1 g in the 1 to 4 hour period: i. e. during this latter period more that twice as much proteid was washed out from the cats' kidneys as from the rabbits'.

Number of Experiment	Condition of kidney	Proteid washed out during		Ferment washed out during	
		0 to 1 hour g	1 to 4 hours g	0 to 1 hour	1 to 4 hours
4	fresh	12,1	1,4	0,5	0,7
10	"	15,6	0,7	0,8	0,5
11	"	14,5	0,9	0,5	—
15	"	15,3	—	0,5	—
19	"	13,1	0,6	0,8	0,7
16	kept 3 days at 14°	20,6	3,7	5,7	5,8
18	" 7 " " 12°	25,4	8,6	43,2	22,0
20	" 8 " " 15°	24,5	4,9	28,2	9,6

From the contents of the table it will be seen that three experiments on kept kidneys were made. In each case the kidney was perfused with about 20 c. c. of Ringer's solution over a period of about 10 minutes so as to wash out the blood, and then, with its cannula still tied in, it was placed under a bell jar in a dry dish floating in water. Even after 8 days in this moist atmosphere it had very little smell, whilst minced kidney or liver tissue, kept under similar conditions, begins to smell badly after about two days. Also the saline perfused through the kept kidney smelt no more unpleasant

than that sent through a normal kidney after 48 hours' continuous perfusion. The autolysis was likewise less than had been expected. It appeared most marked in Exp. 18, in which the kidney was kept 7 days at about 12°. The proteid washed out during the first hour's perfusion (together with that removed from the fresh kidney in the initial ten minutes) was nearly double that removed from normal kidneys in the first hour; whilst the proteid removed in the next three hours was more than ten times as great as the normal. Between the 1st and 9th hours the perfusion liquid (2 $^0/_0$ NaF) was collected at hourly intervals, and from the curve given in the above figure it will be seen that the proteid came away from the kidney at a nearly constant rate throughout this period. In the light of the results described in the last section, when it was sometimes found that the increased disintegration produced by change of salinity lasted only an hour, we may conclude that any proteid existing in a free state in the tissues would have been almost completely washed out by an hour's perfusion. Hence it follows that practically the whole of the proteid removed from the kidney between the 1st and 9th hours was split off from the tissues during the course of perfusion, and did not exist in a free state, as the result of autolysis. However, the autolytic processes in the kidney must have in some way loosened the bonds which bound it, for we see that it broke away much more readily than it ever did in a normal kidney, except under the influence of ether or chloroform.

The ferment was affected by autolysis much more than the proteid, for we see from the table that 43 units were removed in the first hour, and another 22 units in the next 3 hours. Another 23 units were removed in the next 5 hours, or altogether 88 units in the first 9 hours of perfusion. This would probably represent a third or more of the ferment originally present in the kidney, but the actual amount present was not determined in this or in the other two kept kidneys, as the fellow kidney was in each case used in another experiment. The rest of this experiment needs very little remark. The kidney was perfused and re-perfused with 2 $^0/_0$ NaF for 48 hours, and then for another 5 days with 2 $^0/_0$ NaF satured with chloroform, but so great had been the previous disintegration that the total proteid removed subsequent to the 24th hour was not two-thirds as great as that removed previous to it, and the ferment was only two-fifths as great.

In Exp. 20 the kidney was kept for 8 days at about 15°, but the autolysis was considerably less than in the previous experiment.

This is well seen by a comparison of the curves of proteid disintegration given in the above figure, which shows that they do not overlap until the 7th hour of perfusion. Also from the above table we see that only 4,9 g of proteid were washed out in the 1 to 4 hours period, as against 8,6 g in the previous experiment, whilst the ferment disintegration was smaller in similar proportion.

In the remaining experiment on autolysis the kidney was kept only three days, and from the above table we see that the proteid removed by the first 4 hours' perfusion was considerably smaller than in the other two experiments. The ferment disintegration was still smaller in comparison, though it was 7 to 12 times greater than that observed in normal kidneys.

The Amounts of Solid Constituents removed by Perfusion.

From the numerical details of the experiments given in the table at the end of the paper, it will be seen that frequently the kidney weighed considerably more after perfusion than before it. This was owing to its being swollen out by saline. The percentage of dry solids in the fresh kidney varied from 18,7 to 26,2 %, whilst in the perfused kidney it varied from 8,7 to 17,5 %. The total solid constituents removed by perfusion varied from 27 to 60 %. Practically the whole of these solids consisted of proteid, for it was found that the total nitrogen recovered in the perfused liquid in each experiment, multiplied by 6,25 to bring it to terms of proteid, gave a figure approximately corresponding to the weight of solids lost. The actual ratio of KJELDAHL proteid recovered to total solids lost in each experiment is given in the table, and it will be seen that in eight of the thirteen determinations it varied only from 0,98 to 1,05. The extreme variations were 0,95 and 1,13, numbers scarcely outside the limits of experimental error, which in such experiments is bound to be considerable. For instance, the total solids in the fresh and perfused kidneys were determined by cutting out a sample wedge, and drying it, but it does not follow that such a sample really represented the average solids or average amount of nitrogen in the whole of the kidney tissue.

Assuming that the ratio of KJELDAHL proteid recovered to total solids lost was unity, it was possible to calculate the percentage of solids and of nitrogen in the pairs of kidneys used in the last six experiments in the table. It will be seen that in two out of the three pairs the correspondence between the total solids was close,

whilst the correspondence between the percentages of nitrogen was exact in two cases, and moderately good in the third.

The dried kidney tissue was found to contain on an average about 12 % of nitrogen, so only three-fourths of it consisted of proteid constituents. It follows, therefore, that the nitrogen removed by perfusion formed a greater proportion of the whole nitrogen than the solids removed of the whole solids. Thus it varied between the extremes of 41 and 74 %. The amount removed of course depended to some extent on the duration of perfusion, but not nearly so much as one would expect. For instance in Exp. 14, when the kidney was perfused for 30 days, 55 % of the total nitrogen present was removed in the first 8 days, and only a further 10 % in the remainder of the time. In the majority of cases it is impossible to offer any satisfactory explanation as to why the nitrogen removed was greater or less than the average. If the tissues were so unstable as to undergo spontaneously a considerable disintegration during the first few hours of experiment, the total nitrogen ultimately removed by perfusion was generally above the average. For instance, in Exps. 4, 7, 11 and 13 it was 67, 74, 69 and 60 % respectively; but on the other hand in Exp. 9 it was only 52 %. In most of these experiments the kidney had been allowed to undergo putrefaction during part of the time, and had also been perfused with chloroform or ether saline, and both these conditions bring about increased tissue disintegration. In the two experiments (18 and 20) in which the kidney had been kept for 7 or 8 days before perfusion, the outflow of nitrogen was 7 to 9 % greater than in the corresponding unkept kidneys. The only condition which seemed to result in a small disintegration was perfusion with salt solutions of various strengths. Thus in Exps. 19 and 20 the nitrogen outflow was only 43 and 50 % respectively.

In each experiment the total nitrogen in the kidney after perfusion was estimated, it generally amounting to about 9 % of the dry solids. As the total nitrogen present in the kidney before perfusion was known — it being calculated from the weight of the kidney and the percentage of nitrogen in the unperfused fellow kidney — the amount removed by the perfusion liquid could be calculated. These amounts should be identical with the nitrogen recovered in the perfusion liquid, and from the table it can be seen that the ratio of nitrogen recovered over nitrogen lost varied between the extremes of 1,03 and 1,10. In the six last experiments in the table, and in Exp. 12, when the nitrogen estimation

of the unperfused kidney substance was lost, the ratio was assumed to be 1,00.

We have seen that a good deal of the nitrogen removed by perfusion is in a non-proteid form, and the ratios between the total Kjeldahl proteid and total biuret proteid recovered in the perfusion liquid of each kidney are given in the table. Perfusion with dilute lactic acid gave the highest ratios, the values 2,09 and 2,00 then obtained indicating that over half of the nitrogen passed out of the kidney in a non-proteid form. If the genuine tissue nitrogen and proteid could have been estimated, free from admixture with the proteid and other nitrogenous constituents of the blood and lymph, the ratios would have been higher still. Thus on deducting the quantities of Kjeldahl proteid and biuret proteid washed out during the first hour's perfusion from the respective totals, the ratios of the residues increase to 2,38 and 2,27, and so the true ratios probably amounted to 2,4 or 2,5. The next highest ratios were obtained in cases of putrefaction. Thus Exps. 1, 2 and 6 gave ratios of 1,71, 1,47 and 1,84 respectively, whilst in Exps. 4 and 7, in which the putrefaction was less considerable, the ratios were 1,43 and 1,56 respectively. Low ratios were obtained when all putrefaction was prevented by sodium fluoride, as in Exps. 10, 16, 17 and 18, in which ratios of 1,38, 1,16, 1,42 and 1,39 respectively were obtained, and especially when a rapid disintegration was effected early in the course of perfusion by ether or chloroform, or changes of salinity. Thus in Exp. 15, with ether, the ratio was 1,17; in Exp. 5, with chloroform, 1,36; and in Exp. 19, with salinity changes, 1,19. An exception to this rule is found in Exp. 3, in which chloroform perfusion gave a ratio of about 1,67. The exact ratio could not be ascertained, as a small amount of the liquid first perfusing through the kidney was lost.

Very little of the tissue proteid seemed to undergo hydrolysis in kidneys kept some days before perfusion, for in Exp. 16 the kidney which had been kept 3 days gave a ratio of 1,16, or practically the same ratio as the fellow kidney, whilst in Exp. 18 the kidney which had been kept 7 days gave a ratio of 1,39, as against the value of 1,42 for its fellow kidney. In Exp. 20, however, the kept kidney had a ratio of 1,43, as against one of 1,19 for the fellow kidney. But in any case the average proteid hydrolysis was very small, or gave a result opposed to the conclusion arrived at earlier in the paper, viz., that tissue autolysis is almost solely responsible for the 0,05 g per hour of non-proteid nitrogen which breaks away from the

tissues throughout an experiment. One must either assume that in the unperfused kidney certain anti-bodies exist which prevent most of the autolysis, but which do not prevent it in the presence of a current of saline solution, or that autolysis of the tissue proteid can only occur after the proteid groups have broken away from their anchorage. As we saw in the previous section, very little of the proteid does break away in kept kidneys, and hence, perhaps, the small amount of hydrolysis.

The ereptic ferment present in the kidney varied considerably in different cases, the extreme values being found to range from 98 to 462 (large) units per kilogram. It is to be remembered that these estimations of total ferment are only relatively correct, and do not give the absolute amount of ferment originally present in the kidney. Thus a certain proportion, probably about a third of the whole, undergoes destruction during the course of extraction by the glycerin [1]). Still the destruction must be about the same in every case, so the values given in the table form a fair basis for comparison with the quantities of ferment recovered in the perfusion liquids. These quantities were extremely variable, and in almost every case a good deal of the ferment was destroyed. For some unknown reason the percentage recovered from rabbits' kidneys was much greater than that from cats' kidneys, it being on an average 77 % in the former case (inclusive of the ferment remaining in the kidney after perfusion), and only 29 % in the latter. The cat kidney value is lowered by the inclusion of the two experiments on lactic acid perfusion, in which the ferment recovered amounted to 21 % and 0,8 % respectively. Excluding these, the average comes to 35 %. Also the amount of destruction in individual experiments often seemed quite capricious. For instance, in both Exps. 3 and 5 the kidney was perfused with chloroform saline, but in one case only 20 % of the ferment was recovered, and in the other case 52 %. Putrefaction did not seem to destroy much ferment, for in Exps. 1, 2 and 6, with cats' kidneys, 41, 37 and 29 % respectively of ferment was recovered, whilst in Exp. 8, in which there was practically no putrefaction, 32 % was recovered. This result is in accordance with that previously obtained with minced tissues [2]). In the rabbit kidney experiments there was only one case of considerable destruction of ferment, viz., in Exp. 10, when only 38 % of the ferment was recovered. The

1) Vernon, J. Physiol., Vol. 32, 1904, p. 35.
2) Vernon, J. Physiol., Vol. 33, 1905, p. 92.

ferment destruction can scarcely have been directly due to the effects of re-perfusion of the saline, for in Exp. 11, where there was likewise a good deal of re-perfusion, 97 % of the ferment was recovered.

In the last six experiments in the table no estimations of the total ferment in the kidney were possible, so the absolute numbers of ferment units recovered are given. The other rabbits' kidneys were found to contain 220 units of ferment on an average, and supposing that these kidneys contained the same amount, the ferment recovered in their case works out at 60 % instead of 75 %. The three kidneys which were kept 3 to 8 days before perfusion contained on an average even more ferment than their fellow kidneys, so it is evident that very little ferment was destroyed by autolysis, just as very little proteid was hydrolysed, and very little proteid and ferment were liberated.

The proportions of ferment still bound up in the kidney tissue at the end of the perfusion were even more variable than those recovered in the perfusion liquid. When, as in Exp. 15, the perfusion was carried on for only 3 days instead of the usual 7 or 8 days, the amount retained would naturally be greater than usual, but how can one account for the tissue in Exp. 5 containing 12 % of ferment, whilst that in Exp. 3 contained only 2,8 %, though in both cases the kidney was perfused 8 days with chloroform saline? Again, why were 59 units (or probably about 27 %) of ferment retained by the kidney tissue in Exp. 19, after 6 days' perfusion with 1 and 4 % salt solutions, and chloroform and ether saline? Such variations must, as far as one can see, depend on individual peculiarities of the different kidneys.

There is one experiment which gave a particularly interesting result, viz. No. 12. In this case the kidney was treated with saline containing up to 0,12 % lactic acid, and the perfused saline contained only 5 % of the total kidney ferment. However the kidney tissue retained no less than 16 % of the ferment, so it looks as if the ferment were well protected from the destructive action of the acid so long as it is bound up in the tissues. On the other hand in Exp. 13, in which the kidney was subjected to 0,2 % lactic acid for 24 hours, the tissue retained only 0,05 % of its ferment, so presumably the protective action of the tissues is of little avail against such high acidity as this.

Deductions concerning the Chemical Constitution of Protoplasm.

From the body of experimental evidence adduced in this paper it is permissible to make a few deductions concerning the probable chemical constitution of protoplasm, and to consider whether the results in any way justify the suggestion put forward at the outset of the paper, viz. that differences between living and dead substance may be rather one of degree than of kind. It was supposed by PFLÜGER[1]) that there exists a fundamental difference between living and dead proteid, and that the lability of the living proteid is in all probability due to the existence in it of cyanogen radicals. With these views VERWORN[2]) seems inclined to agree, for he says that in view of its great lability, "das 'lebendige Eiweiß' ein Körper von wesentlich anderer Zusammensetzung sein muß als die toten Eiweißkörper". Again: "Es ist im höchsten Grade wahrscheinlich, daß der Kohlenstoff und der Stickstoff im Biogenmolekül zu Cyan vereinigt sind, ein Radikal, das den toten Eiweißkörpern fehlt." As regards the hypothesis of an essentially different constitution for living substance, we have seen that practically all the nitrogenous constituents of the tissues are at least potentially proteid. Thus in Exp. 15 only 14 % of the total nitrogen washed out of the kidney was in a non-proteid form, and if the contents of the saline perfused during the first hour of experiment be excluded as consisting almost entirely of proteid, urea and other bodies from the blood and lymph, the proportion of proteid rises to 89 %. That the tissue proteid is potential rather than actual is proved by Exps. 12 and 13, in which the kidneys were perfused with saline containing 0,01 to 0,2 % lactic acid, and when, in consequence, less than half of the nitrogen broke away from the tissues in a proteid form. Of course it is conceivable that living substance may contain cyanogen radicals, or other radicals which are not present in dead proteid, and that these radicals undergo some molecular change at the moment of death, but the experimental evidence above adduced lends no support to this assumption. We saw that the passage from life to death was sometimes gradual, with no accompanying tissue disintegration, or sometimes sudden, with an attendant breaking away from the biogen nuclei of considerable amounts of ferment and proteid groups. In that the passage from life to death can be accompanied by sudden disintegration of the

1) PFLÜGER, PFLÜGER's Arch., Bd. 10, 1875, p. 251.
2) VERWORN, Allgem. Physiol., p. 514 u. 516.

highly unstable biogens, one would have thought that if this passage were always attended by considerable molecular transformations of cyanogen or other radicals, that such transformations necessarily would be accompanied by marked decomposition changes. Again, the disintegrative processes which may occur at the time of death, or very soon after, appear to be of just the same nature as those occurring many hours or days after death.

Absolutely decisive evidence for or against the hypothesis of the fundamental differences between living and dead substance is probably unobtainable, but of the indirect evidence derived from a comparison of the properties of living and dead tissues there is plenty. The difference which PFLÜGER and VERWORN lay most stress upon consists in the lability of living proteid as contrasted with the inertness of dead proteid. Doubtless proteid in the ordinary sense of the word is a stable and inert body, but we have seen that the proteid or potential proteid of dead and disintegrating tissues is very different. It closely resembles living proteid of which we read that "zersetzen sich gewisse Eiweißkörper oder Eiweißverbindungen der lebendigen Substanz fortwährend von selbst, ... und die geringste Einwirkung von Reizen steigert die Zersetzung noch mehr" [1]). The decomposition products given off from living tissues as the result of stimulation consist chiefly of non-nitrogenous bodies such as carbonic acid and water, whilst those given off from dead tissues consist chiefly of the entire proteid and ferment groups which went to form portions of the biogen nuclei; hence the parallel must not be pushed too closely. Also we know that living tissues have a constant nitrogenous metabolism, i. e. are constantly throwing off non-proteid nitrogenous products into the blood and lymph, just as dead disintegrating kidney tissues are constantly throwing them off into the perfusion liquid. Again, in dead tissues, as in living, the stimulus produced by a sudden change of environment acts with gradually diminishing force, and in order to produce another increase of decomposition another kind of stimulus, i. e. another change of environment, is required. Also we saw that different stimuli act in different ways; e. g. perfusion with fresh saline caused an increased disintegration of proteid groups, but a diminished disintegration of ferment groups, whilst saline containing the products of a previous perfusion caused just the reverse effects.

Another frequently quoted difference between living and dead

1) VERWORN, Allgemeine Physiologie, p. 513.



tissues consists in the power of the former to take up oxygen and use it for the oxidation of tissue constituents to carbonic acid and water. This is not a genuine difference, however, for by experiments now in progress[1]) I have found that mammalian tissues, when perfused with 1 % sodium fluoride, retain a good deal of this power for hours, and a small amount of it even for days. Still there are other properties possessed by living tissues, such as a their synthetic power, which seem to differentiate them more widely from dead tissues than any of those hitherto mentioned. But in the light of the work of CROFT HILL and others on reversible ferment action it seems possible that even in regard to these properties the difference between living and dead matter may ultimately prove to be one rather of degree than of kind. In any case it would seem that by the study of dead tissues, and the mode of reaction of their constituent groups to various conditions, we may hope to learn a good deal concerning the chemical constitution of living tissues.

Summary.

If a kidney be perfused with saline solution for 5 to 8 days, it is found that from 27 to 60 % of the tissue constituents pass into solution. These constituents consist almost entirely of proteid and proteid decomposition products, and contain a good deal of the peptone-splitting ferment erepsin. The rate of tissue disintegration varies greatly in different cases. Sometimes the passage of the kidney tissue from life to death is quite gradual, with no accompanying disintegration. At other times it seems to take place suddenly, and the proteid and ferment washed out of the kidney may very quickly increase four- to twenty-fold, and a few hours later dwindle away again. Such sudden disintegration is invariably induced by adding ether or chloroform to the perfusion liquid, and it is then so marked that in one case 19 % of the whole tissue proteid was washed out in three hours, and in another case the ferment increased a hundred-fold. Sudden death produced by perfusion of the kidney with 1 or 2 % NaF does not lead to any sudden disintegration.

After 24 to 48 hours' perfusion, the quantities of proteid and ferment washed out of a kidney by saline gradually get larger and larger owing to the onset of putrefaction, but once a fair disintegration has begun, it is not stopped by perfusion with an antiseptic

1) VERNON, Journ. Physiol., Vol. 35, 1906.

Number of experiment and figure	Animal	Perfusion liquid, etc.	Conditions of perfusion	Time of perfusion in da	Mean temperature duri experiment	of kidney in g before perfusion	after perfusion	Per cent of solid constitu in kidney	Per cent of total sol removed by perfusi	Per cent of nitrogen dried kidney substan	Per cent of total nitro removed by perfusi	Ratio of nitrogen recov to nitrogen lost	Ratio of KJELDAHL pro recovered to total solids	Ratio of KJELDAHL pro to biuret proteid	Units of ferment per k gram of kidney tissu	Per cent of ferment rec ered in perfused liqu	Per cent of ferment reta in kidney tissue
1. Fig. 1	cat	oxygenated RINGER: putrefaction	intermittent, with re-perfusion	8	15°	10,2	11,4	23,6	43	—	—	—	1,08	1,71	278	38	2,5
2. Fig. 4	„	1 % NaCl: putrefaction	do.	8	14°	9,3	9,8	21,2	49	—	—	—	1,08	1,47	275	35	1,6
3.	„	1 NaCl: chloroform	do.	8	17°	7,4	7,5	21,8	39	—	—	—	—	1,67	191	17	2,8
4.	rabbit	0,9 % NaCl: chloroform: putrefaction	continuous	7	16°	8,7	8,7	18,7	49	12,5	67	1,05	1,12	1,43	98	90	1,0
5.	cat	oxygenated RINGER: chloroform	„	8	17°	21,6	21,8	24,4	27	—	—	—	1,13	1,36	224	40	12
6. Fig. 2	„	0,9% NaCl: putrefaction	„	7	18°	6,6	10,2	23,9	36	11,8	48	1,03	1,01	1,84	267	14	15
7. Fig. 3	rabbit	oxygenated RINGER: 2 % NaF: ether	„	8	16°	5,1	4,0	21,0	60	11,8	74	1,10	1,01	1,56	179	72	1,6
8. Fig. 5	cat	0,9 % NaCl: 0,5 to 2 % NaF	continuous with re-perfusion	8	18°	5,4	8,2	23,4	43	11,7	57	1,03	1,01	1,40	332	30	2,4
9.	rabbit	0,9 % NaCl: alcohol: ether: chloroform	do.	8	15°	5,6	6,8	23,9	43	12,5	52	1,07	1,00	1,57	462	82	4,4
10. Fig. 7	„	oxygenated RINGER: 2 % NaF	do.	6	17°	7,5	11,7	21,1	43	12,3	56	1,05	1,05	1,38	167	38	0,5
11. Fig. 8	„	oxygenated RINGER: chloroform	do.	5	18°	9,9	10,4	21,1	55	12,2	69	1,03	1,00	1,44	200	94	3,0
12.	cat	0,9 % NaCl: lactic acid	continuous	5	18°	12,3	16,7	25,2	28	(11,3)	41	(1,00)	1,05	2,09	215	4,9	16
13.	„	0,9 % NaCl: lactic acid: putrefaction	„	9	20°	6,3	6,4	22,4	48	11,5	60	1,04	0,95	2,00	249	0,75	0,05
14. Fig. 9	rabbit	RINGER: 2 % NaF	continuous with re-perfusion	30	16°	6,1	7,6	26,2	48	10,8	65	1,08	0,98	1,52	—	Units of ferment in perfused liquid	Units of ferment retained in kidney tissue
15. Fig. 6	„	oxygenated RINGER: ether	continuous	3	14°	7,6	9,8	(23,2)	(39)	(12,8)	(49)	(1,00)	(1,00)	1,17	—	102	56
16.	„	RINGER: 2 % NaF	continuous with re-perfusion	6	13°	7,3	9,5	(22,2)	(45)	(12,8)	(56)	(1,00)	(1,00)	1,16	—	94	18
17.	„	2 % NaF: chloroform	continuous	7	16°	6,5	8,7	(22,5)	(34)	(11,8)	(45)	(1,00)	(1,00)	1,42	—	66	22
18. Fig. 11	„	do.	continuous with re-perfusion	7	17°	6,6	7,5	(22,6)	(40)	(11,9)	(54)	(1,00)	(1,00)	1,39	—	126	15
19. Fig. 10	„	1 and 4 % saline alternately	continuous	6	14°	6,5	9,8	(22,8)	(30)	(11,3)	(43)	(1,00)	(1,00)	1,19	—	87	59
20. Fig. 11	„	do.	„	4	16°	6,7	9,6	(23,1)	(37)	(11,9)	(50)	(1,00)	(1,00)	1,43	—	123	24

solution such as 2 % NaF. The rate of disintegration is extremely responsive to changes in the perfusion liquid, the proteid and ferment groups being often affected in an entirely different manner. Thus if already perfused saline be sent through the kidney a second or third time, the proteid disintegration diminishes considerably (e. g. to a seventh its previous value) whilst the ferment disintegration greatly increases (sometimes twentyfold). On the other hand to changes of salinity both proteid and ferment groups react in the same way: e. g. substitution of 1 % saline for 4 % saline caused a thirty- to sixty-fold increase of both. Substitution of more concentrated for less concentrated saline likewise acts as a fair stimulus to increased disintegration. The reaction to change of perfusion medium is the more marked the more prolonged the previous perfusion with the alternative medium. Also the response to the stimulus of changed perfusion medium is at a maximum during the first hour of change, and gradually dwindles down in subsequent hours.

A good deal of the nitrogen breaks away from the tissues in a non-proteid form. After the first few hours' perfusion, there is a roughly constant amount (about 0,05 g per hour per kilogram of kidney tissue) of non-proteid nitrogen breaking away, and this is uninfluenced by the absolute amount of proteid breaking away at the time. Thus in one experiment during perfusion with 2 % NaF the proteid sank to 0,013 g per hour, and then, on substituting chloroform-RINGER, rose to 19,6 g, but the non-proteid nitrogen was unaffected. It is produced by autolysis. If putrefaction be permitted, the non-proteid nitrogen is greatly increased, owing to the digestive action of the bacteria. In one experiment 89 % of the nitrogen breaking away from the tissues was recovered as proteid, so almost all of it must exist as potential proteid. It is not actual proteid, however, as on perfusion with saline containing 0,01 to 0,2 % of lactic acid over half of it broke away in a non-proteid form.

On keeping kidneys for 3 to 8 days before perfusion, it was found that only a moderate autolysis had occurred, the proteid washed out in the first hour of perfusion being about double the normal. The ferment was more affected, as much as a third of that originally present in the kidney being washed out in the first 9 hours' perfusion.

Ueber die rhythmische Reizung der glatten Muskeln.

Von Prof. N. Mislawsky in Kasan.

(Unter Mitwirkung Dr. G. Becks.)

Mit 4 Tafeln [1]).

(Der Redaktion zugegangen am 20. Juli 1906.)

Als ich in meiner ersten Mitteilung [2]) über die Form der Einzelzuckung der glatten Muskeln sprach, berührte ich auch zum Teil die rhythmische Reizung. Unter den Bedingungen, die in jener Mitteilung angeführt waren — die Versuche wurden an Ringen aus dem Froschmagen, die entweder mit Kokain oder anderen Giften vergiftet waren, oder an Ringen, die während des Versuches keine spontanen Bewegungen machten, vorgenommen — gaben Reize mit verschiedenem Rhythmus, die jedoch nicht während der Kontraktion fortdauerten und die nur in die latente Periode fielen, Kontraktionen, die ihrem Charakter nach sich in nichts von denjenigen Kontraktionen unterschieden, die durch Einzelreize hervorgerufen worden waren. Die weitere Bearbeitung dieser Frage war auf das Studium derjenigen Kontraktionsformen gerichtet, die bei rhythmischen Reizen beobachtet werden, wobei der rhythmische Reiz eine beliebig lange Zeit fortdauern kann und der Rhythmus selbst und die Stromstärke sehr verschieden sein können. Wir reizten unser Präparat (Magenring von Rana escul. und Lumbricus terrest.) mit einem Strom von einer Accumulatorenbatterie (3 Acc., 1,9 Volt EK.); der Strom wurde durch einen Rheostaten abgezweigt und mit Hilfe eines besonderen Unterbrechers unterbrochen; die Zahl der Unterbrechungen wurde durch ein Me-

1) Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Stromstärke bei Anwendung des Induktionsstromes ist in Kroneckerschen Einheiten angegeben.

2) Ueber die Zuckung der glatten Muskeln. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 6, p. 1.

tronom bestimmt, die Zahl der Reize wurde durch das Signal DÉPRÈZ angemerkt. Parallele Versuche wurden von uns mit dem Induktionsstrom vorgenommen. Bei den letzten Versuchen gebrauchten wir den sogenannten KRONECKERschen Normalinduktionsapparat mit einer Accumulatorzelle und dem Signal DÉPRÈZ in primärer Kette, in welcher der Strom durch das GAIFFsche Metronom geöffnet und geschlossen wurde. Es wurden wie unpolarisierbare (besonders beim diskontinuierlichen Kettenstrom) so auch gewöhnliche Platinaelektroden gebraucht. Die von verschiedenen Objekten bei möglichst gleichen äußeren Bedingungen erhaltenen Resultate sind sehr verschieden. Diese Verschiedenheit der Resultate muß von der verschiedenen Erregbarkeit der Objekte, von dem verschiedenen Tonuszustande der Muskeln und vom verschiedenen Zustande des Nervenapparates abhängig gemacht werden. Sehr verschieden sind die Kontraktionsformen auch an ein und demselben Objekte, was davon abhängt, ob der Nervenapparat des Objektes unversehrt oder ausgeschlossen ist, außerdem spielt hier eine Rolle die Temperatur und folglich der Erregbarkeits- und Tonuszustand, die Stromstärke und der Rhythmus des Reizes. Besonders komplizierte Resultate geben uns im letzteren Fall unvergiftete Objekte, an denen also das Nervensystem erhalten ist.

Zuerst müssen wir uns auf dem Fall aufhalten, wenn der Ring als enerviert betrachtet werden kann. Wir haben nichts zu der schon festgestellten Tatsache hinzuzufügen, daß die glatten Muskeln die Zuckungen superponieren und daß sie den eigentlichen sowohl glatten als auch diskontinuierlichen Tetanus, wie maximalen so auch submaximalen, geben können. Es ist sehr leicht, einen diskontinuierlichen Tetanus, der eine gezähnte Kurve gibt, bei verhältnismäßig langsamem Rhythmus und erhöhter Temperatur des Präparates zu beobachten (Fig. 1). Die Entstehung dieser Erscheinung erfordert natürlich keine Erklärung. Besonders zierlich wird diese Erscheinung, sogar bei Zimmertemperatur, an den sich schnell kontrahierenden Muskeln von Lumbricus terrestris[1]) (Fig. 2 a, b, c, d) beobachtet.

Der typische glatte Tetanus, besonders von mit Adrenalin vergifteten Ringen, gleicht der Form nach vollständig dem Tetanus der quergestreiften Muskeln (Fig. 3, a, b). Denselben Typus behält auch der submaximale glatte Tetanus bei, er variiert nur in der Steilheit der Kreszente und im Charakter der Erschlaffung (Fig. 4, *1*, *2*, *3*). Der

1) Die Ganglienkette wird entfernt und das Präparat besteht aus einem der Länge nach aufgeschnittenen Stück Muskelschlauch.

Uebergang zur Erschlaffung wird mehr oder weniger scharf durch die Aenderung der Kurvenform ausgedrückt; es finden Uebergänge von scharf ausgebildetem Abbruch mit konkaver Dekreszente (Fig. 5) bis zu fast unmerkbarem allmählichen Uebergang zur anfänglichen Länge des Ringes statt (Fig. 6 a, b). Größtenteils gibt auch derjenige Muskel, der bei submaximaler Kontraktion und submaximalem Reiz eine solche flache Dekreszente gibt, bei Verstärkung des Stromes und bei maximalem oder fast maximalem Tetanus einen steilen und deutlich konkaven Typus der Dekreszente. Sehr wahrscheinlich, daß an enervierten Ringen die Dekreszente desto steiler ist, je stärker der Reiz und je höher die Kontraktion, es werden jedoch auch solche Fälle beobachtet, wo bei möglichst maximaler Reizung der Typus der Erschlaffung derselbe bleibt, wie bei submaximalem [1]) Reiz. Der Zustand des „Substanztonus" im Sinne BIEDERMANNS und folglich auch alle Faktoren, die ihn in der einen oder in der anderen Richtung ändern, erscheinen, meiner Meinung nach, als Bedingungen, die die beobachtete Form des Tetanus bestimmen. In Betreff des Reizrhythmus wäre es möglich zu sagen, daß im allgemeinen der schnellere Rhythmus den größeren Effekt gibt. Ich gebrauchte zu den rhythmischen Reizen ein Metronom, das mir von 45 bis 160 Schließungen und Oeffnungen in der Minute gab und einen Unterbrecher, der 123 Unterbrechungen in der Sekunde gab. Es muß bemerkt werden, daß die Dauer der maximalen Kontraktion größer ist bei langsamem als bei schnellem Rhythmus (Fig. 7 a, b und c). So z. B. bei 45 Reizen in 1 Minute haben wir einen ausgezeichneten, gleichmäßigen glatten Tetanus, dagegen bei Vergrößerung der Zahl der Reize erscheint eine Art Anfangszuckung von bedeutender Höhe, darauf folgt eine unvollkommene Erschlaffung, ein sogenannter submaximaler Tetanus, der bis zum Schluß der Reizung anhält. Verhältnismäßig selten gelang es uns, die Erscheinung des Optimum und Pessimum des Rhythmus zu beobachten. Die hier angeführten Kurven geben uns das Recht, zu behaupten, daß diese Erscheinung an den glatten Muskeln stattfindet. Auf Fig. 8 sehen wir, daß bei 45 Reizen in 1 Minute der Tetanus höher ist als bei schnellerem Rhythmus; daß das nicht von der Ermüdung abhängt, ist daran zu erkennen, daß die Wiederholung des Reizes mit dem ersten Rhythmus (45 in 1 Minute) die anfängliche Größe der Kontraktion wiederholt. Ich kann nicht erklären, warum die Erscheinung sich nicht regel-

1) Es muß bemerkt werden, daß wir in unseren Versuchen nicht selten den Typus der isometrischen Tetanuskurve (P. SCHULTZ) bei isotonischem Verfahren beobachteten.

mäßig wiederholt, es wäre möglich, daß hier nicht die relative, sondern die absolute Anzahl der Reize eine Rolle spielt, die eine verschiedene für Muskeln in verschiedenem Zustande des Substanztonus sein muß.

Bevor ich zur Beschreibung der sehr komplizierten Erscheinungen übergehe, die sich bei rhythmischer Reizung der unvergifteten Magenringe des Frosches und der innervierten Muskeln des Lumbricus beobachten lassen, will ich mich bei der sogenannten Oeffnungszuckung, die beim Tetanisieren der glatten Muskeln erscheint, aufhalten.

Diese Erscheinung war zuerst von A. Fick[1]) bei diskontinuierlicher Reizung der Muskeln durch den Strom einer Richtung (der Kettenstrom war angewandt worden) beschrieben worden. Engelmann und Biedermann sprechen auch über diese Erscheinung. Die Erklärung Ficks ist völlig klar, er sagt: „das Aufhören einer Reihe von Schlägen entspricht in seiner reizenden Wirkung ganz dem Oeffnen eines konstanten Stromes"[2]) und wird nicht beobachtet, wenn die Oeffnung des konstanten Stromes unwirksam ist.

Nehmen wir an, daß die von Grützner in seinem Artikel über die glatten Muskeln in den „Ergebnissen der Physiologie" ausgesprochene Meinung einen Schluß aus dem Material, das sich in der Literatur befindet und aus seinen eigenen Untersuchungen, darstellt, so muß als Bedingung der Erscheinung der Oeffnungskontraktion wie eine conditio sine qua non die Frische des Untersuchungsobjektes anerkannt werden. Diese Beobachtung ist vollkommen richtig; an einem kaum herausgeschnittenen und sich in der Kontraktur befindenden Ringe erhalten wir bei genügender Stromstärke die Oeffnungszuckung. Diese Erscheinung kann jedoch auch an Ringen, die sich über 24 Stunden in Ruhe befunden haben, beobachtet werden. Die Sache ist nämlich die, daß die Erscheinung der Oeffnungskontraktion durch den Tonuszustand des glatten Muskels, die Stromstärke und die Dauer der Stromeinwirkung bestimmt wird. Als Illustration mögen Fig. 9 (siehe auch: Ueber die Zuckung der glatten Muskeln. Zeitschr. f. allgem. Physiologie, Bd. 6, Fig. 13) und Fig. 10 dienen. Die erste Kurve wurde bei ein und derselben Stromstärke, jedoch bei wachsender Zeitdauer der Stromeinwirkung auf den Muskel und bei wachsendem Tonus beobachtet. Wir sehen, wie der Muskel, der im Anfang nur Schließungszuckungen gibt, mit zunehmendem Tonus und länger werdender Zeitdauer der Stromeinwirkung an-

---

1) Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen, Braunschweig 1863, p. 45.

2) l. c., p. 45.

fängt, immer stärkere und stärkere Oeffnungszuckungen und schwächer werdende Schließungszuckungen (die sogar ganz verschwinden) zu geben. Die zweite Kurve haben wir bei sich nicht verändernder Zeitdauer, konstanter Stromstärke und bei wachsendem Tonus erhalten. Die Kurve Fig. 11 ähnelt der äußeren Form nach außerordentlich denjenigen Kurven, die wir nach Einwirkung des diskontinuierlichen Stromes erhalten haben, d. h. bei der Einwirkung einer Reihe Schließungen und Oeffnungen der Kette, die genügend schnell aufeinanderfolgen und wodurch wir einen glatten Tetanus mit Oeffnungszuckung erhalten. Diese Kurve haben wir durch eine Dauerschließung eines genügend starken Stromes von einer Reihe Accumulatorzellen erhalten und sie bestätigt nochmals die Ansicht Grützners, daß der Strom während der ganzen Zeit seiner Dauer auf den glatten Muskel wirkt. Aus dem oben Angeführten folgt, daß wir beim Tetanisieren eines glatten Muskels durch den diskontinuierlichen Kettenstrom gerade den passendsten Moment für die Erscheinung der eigentlichen Oeffnungszuckung haben, weil sich der Muskel im Moment der Oeffnung in hohem Tonuszustande befindet. Die Oeffnungszuckung findet auch hier, wie bei der Oeffnungszuckung des kontinuierlichen Stromes, an der Anode statt.

Winkler beobachtete diese Erscheinung auch an Ringen des Froschmagens beim Tetanisieren mit dem Induktionsstrom (Stöhrersche Maschine). Die späteren Autoren (Woodworth, Stewart, de Zilwa, P. Schultz) verneinen kategorisch die Erscheinung der Oeffnungszuckung beim Induktionsstrom. Wir haben diese Erscheinung beobachtet, können uns jedoch nicht mit der Erklärung Winklers, daß diese Erscheinung das Resultat der Polarisation und analog der schon oben beschriebenen Erscheinung ist, einverstanden erklären.

Die Oeffnungszuckung beim Tetanisieren des Magenringes wird nicht beständig beobachtet. Es ist tatsächlich möglich, zu konstatieren, daß die Oeffnungszuckung an ein und demselben Objekte manchmal durch Vergrößerung der Stromstärke hervorgerufen werden kann (Fig. 12) und in diesem Falle im Sinne Winklers betrachtet werden könnte. Gegen die Polarisation sprechen dagegen folgende Punkte: Erstens entbehrt die Erscheinung der Polarisation bei Induktionsströmen, die ihre Richtung ändern, genügenden Grundes; zweitens wirkt die Richtungsänderung der Oeffnungsschläge nicht auf die Erscheinung der Oeffnungszuckung; drittens wird die Kontraktion nicht an einem Pol, sondern am ganzen Ring beobachtet, und viertens beobachten wir diese Erscheinung vollständig unabhängig davon, ob der Ring

bei der Einwirkung des Kettenstromes die Oeffnungszuckung gibt oder nicht. Diese Punkte schließen, wie es mir scheint, die Voraussetzung, daß diese Erscheinung analog derjenigen ist, die wir beim Kettenstrom beobachten, aus. Jedoch eine bedeutend gewichtigere Einwendung gegen die Erklärung der Oeffnungszuckung beim Tetanisieren durch den Induktionsstrom ist die Tatsache, daß die Ausschließung des Nervensystems diese Erscheinung aufhebt. Eine Reihe von Versuchen, die in meinem Laboratorium von meinem geehrten Schüler und Mitarbeiter, Dr. Beck, über die Wirkung verschiedener Gifte vorgenommen wurden, gab sehr überzeugende Resultate, die dafür sprechen, daß Adrenalin sehr sicher den Nervenapparat lähmt, den Nerventonus aufhebt, und in gewöhnlicher Lösung (1 : 1000) nicht auf den Muskel selbst wirkt, da sich die Form der Kurve nicht ändert und die Erregbarkeit des Objektes sehr unbedeutend fällt. Wenn wir den Ring, der die Oeffnungszuckung beim Tetanisieren mit Induktionsströmen gab, mit Adrenalin vergiften, so erhalten wir sogar bei maximalen Reizen keine Oeffnungszuckung mehr. Ein bedeutender Unterschied zwischen dieser Zuckung und der Zuckung, die nach der Oeffnung des kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Kettenstromes erscheint, ist die Tatsache, daß es möglich ist, daß die Kontraktion nicht sogleich nach dem Aufhören der Tetanisation erscheinen kann, sondern sogar an der Decreszente beobachtet wird, oft folgen nicht nur eine, sondern mehrere Zuckungen, bevor die vollständige Erschlaffung des Ringes eintritt. Diese Kontraktionen sind vollständig analog den sogenannten spontanen Kontraktionen, und ich glaube, daß der Mechanismus der Erscheinung derselben ein und derselbe ist. Auf Grund einer großen Anzahl toxikologischer Untersuchungen Dr. Becks am Magenring und am Oesophagus des Frosches sind wir zum Schluß gekommen, daß die rhythmischen spontanen Bewegungen neurogenen Ursprungs sind. Die Einzelheiten dieser Frage werden in einer Mitteilung Dr. Becks, die bald erscheinen muß, besprochen.

Hier ist es jedoch schon möglich, darauf hinzuweisen, daß die Gifte, die die spontanen Bewegungen vernichten, auch diesen Effekt vernichten (z. B. Adrenalin [Fig. 13]).

Wurde der Magenring rhythmisch in einer Richtung durch den Kettenstrom gereizt, so konnten wir sehr oft beobachten, daß die spontanen Bewegungen, wenn sie vordem vorhanden waren, aufhörten oder auf längere Zeit aufgehalten wurden. Wurden dagegen die unvergifteten Magenringe durch eine Reihe von Induktionsschlägen wechselnder Richtung gereizt, so erschienen größtenteils spontane

Bewegungen da, wo sie früher nicht vorhanden waren. Es ist überhaupt möglich zu sagen, daß nach der Reizung mit dem Kettenstrom der Ring mehr oder weniger schnell in den anfänglichen Zustand, in dem sich das Objekt vor der Reizung befand, zurückkehrt, nach der Reizung mit dem Induktionsstrom kann dagegen das System lange Zeit nicht zur Norm zurückkehren. Manchmal erreicht die Kontraktion des Ringes eine kolossale Größe, nachdem der Reiz schon aufgehört hat, und nach einer Reihe verschiedenartiger Schwankungen kommt der Ring zur Ruhe. Es wird ein solcher Eindruck hervorgerufen, als ob der Reiz Apparate in Tätigkeit gesetzt hätte, die den Reiz nicht nur lange halten, sondern ihn auch transformieren (Fig. 14). Einen Hinweis auf eine solche den Rhythmus der Reizung transformierende Tätigkeit haben wir nur in Bezug auf die Nervenzellen und daher müssen wir auch gegebenenfalls die beschriebene Erscheinung hauptsächlich auf dieselben beziehen. Dieser Schluß stützt sich auf die Tatsache, daß mit der Entfernung der Nervenelemente auch die beschriebene Erscheinung verschwindet.

Ich hielt mich bei dieser Frage auf und versuchte eine gewisse Abhängigkeit zwischen dem Rhythmus des Reizes und dem Typus der ausgelösten spontanen Bewegungen festzustellen. Die hier angeführte Kurve (Fig. 15) könnte, wie es mir scheint, als Beweis einer solchen, Abhängigkeit dienen. Ein unvergifteter Magenring von Rana escul. wurde mehrmals rhythmisch durch den Induktionsstrom gereizt; die Pause zwischen den Reizen betrug 15 Min.; die Dauer und Stärke des Reizes blieben unverändert. Der Rhythmus ändert sich derart: der erste Reiz wurde mit dem Rhythmus 45 in 1 Min. erhalten; der zweite Reiz mit 90 in 1 Min.; der dritte mit 160 in 1 Min. und der vierte wieder mit 45 in 1 Min. Schon während der Reizung erschienen rhythmische Kontraktionen des Präparates, die vorher nicht vorhanden waren; diese Bewegungen dauern nach der Reizung noch fort, sie nehmen jedoch allmählich an Stärke ab. Die Beschleunigung des Rhythmus verändert die Form und Frequenz der Bewegungen. Beim Rhythmus 160 in 1 Min. erscheinen originelle doppelspitzige Kurven, es scheint, als ob der Nervenapparat den vorherigen Rhythmus verloren hätte. Daß diese Veränderung der Kurvenform einzig und allein durch Aenderung des Rhythmus hervorgerufen ist, folgt daraus, daß der Uebergang zum anfänglichen Rhythmus (45 in 1 Min.) wiederum der Form und Frequenz nach entsprechende Bewegungen hervorruft. Die Ermüdung spielt, wie es scheint, auch keine Rolle, da alle Kontraktionen, was die Stärke und Schnelligkeit der Erreichung des Maximums betrifft, gleich sind. Kurve Fig. 16

Fig. 6a.

Fig. 7a.

Fig. 7b.

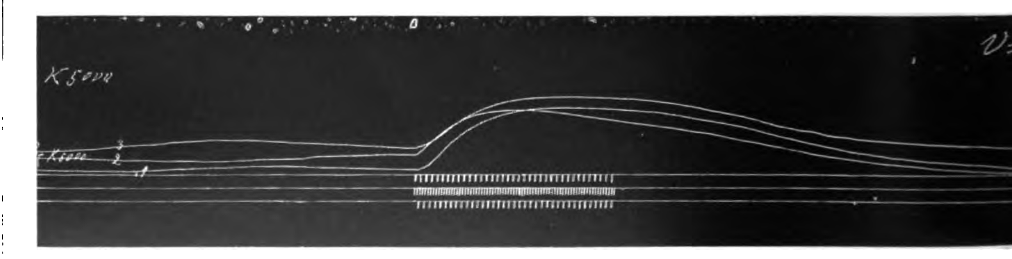
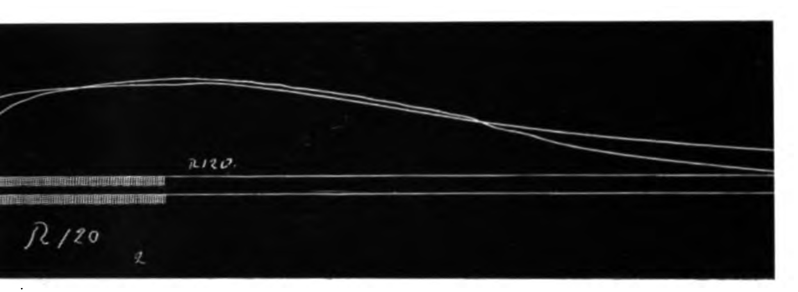


Fig. 8.



Eig. 6b.

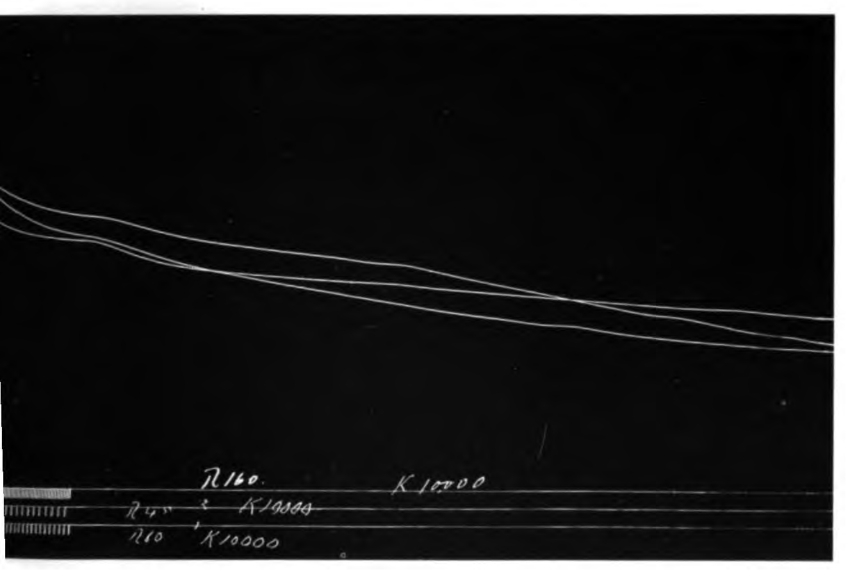


Fig. 7c.

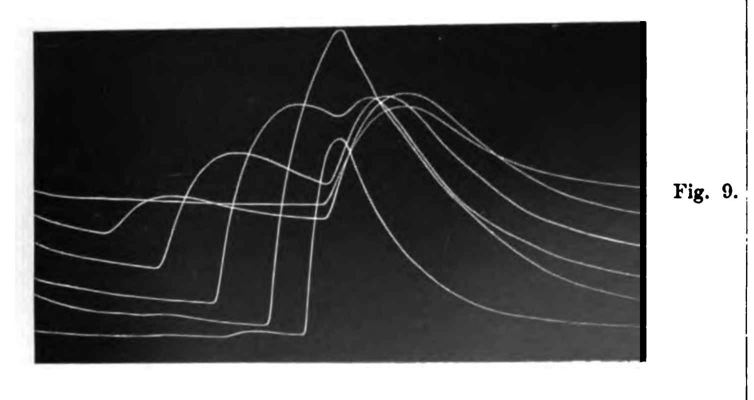


Fig. 9.

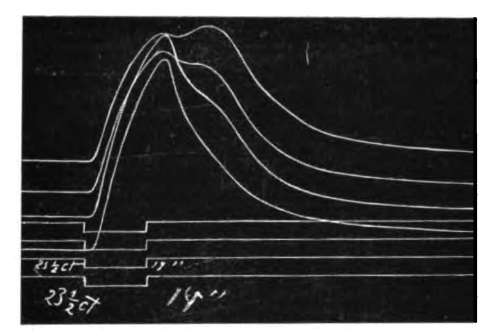


Fig. 10.

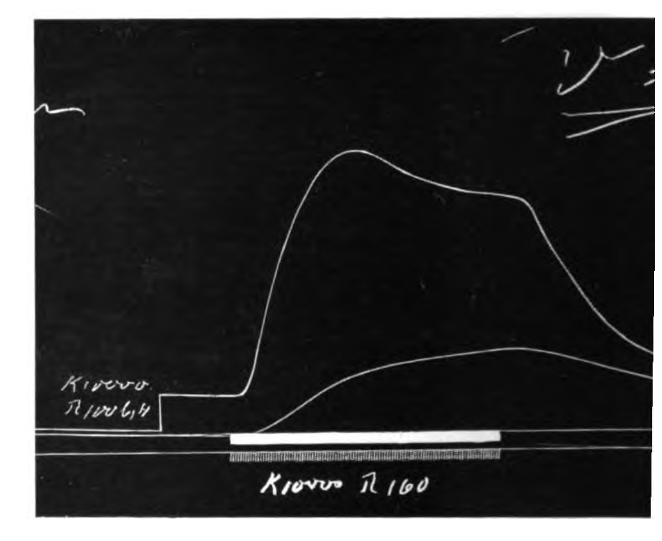


Fig. 13.

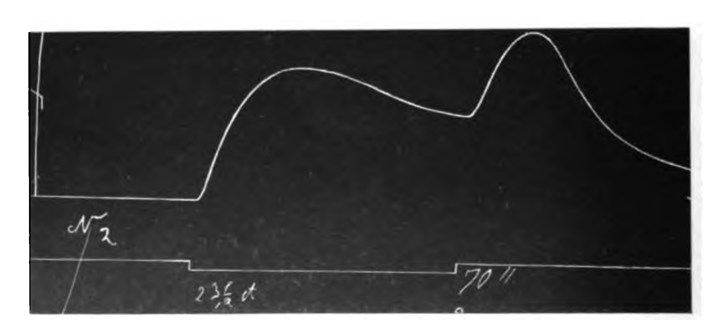


Fig. 11.

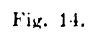


Fig. 14.

Jena.

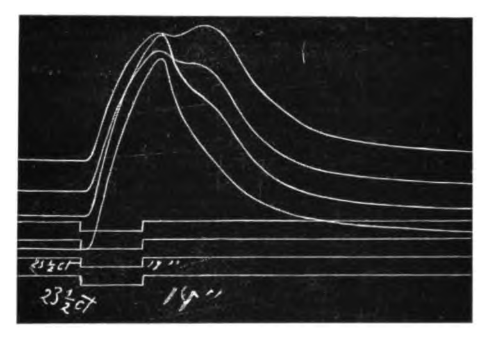


Fig. 10.

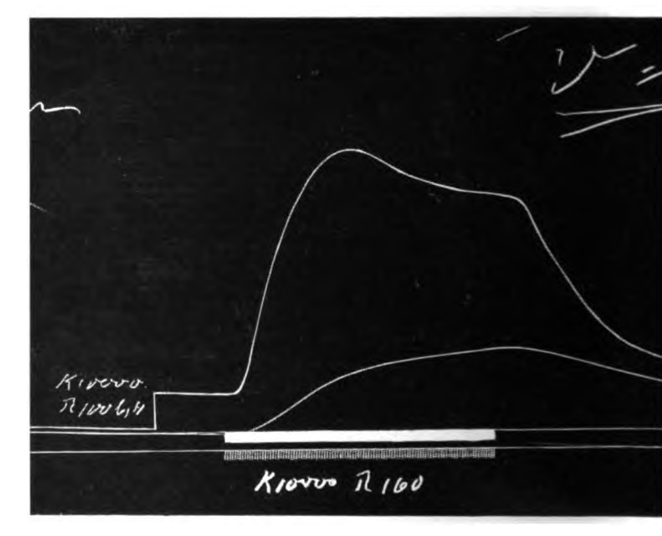


Fig. 13.

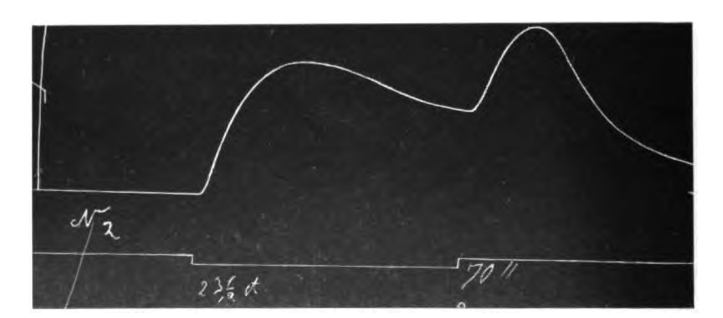


Fig. 11.

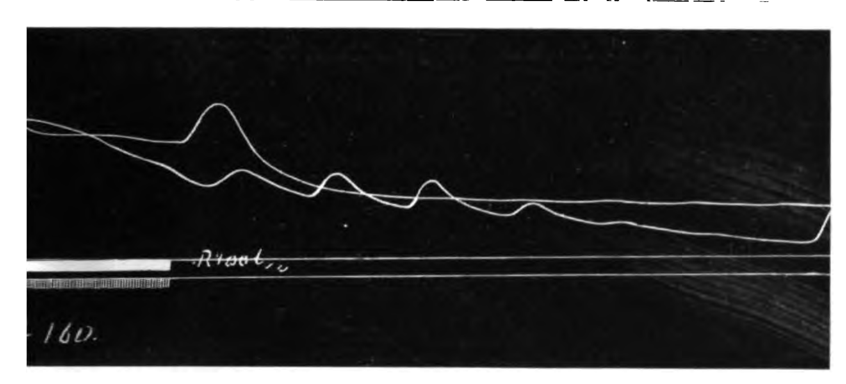
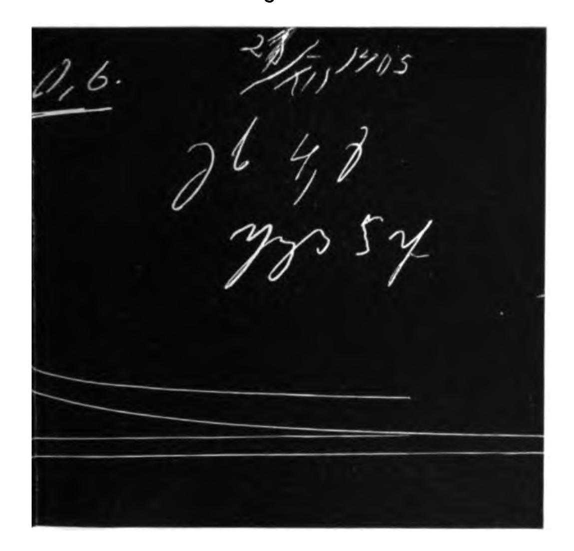


Fig. 12.



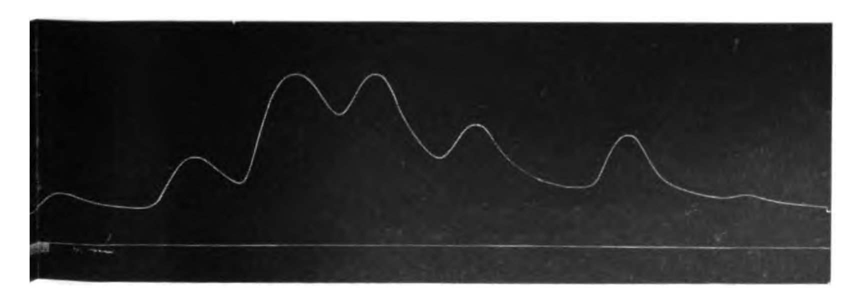
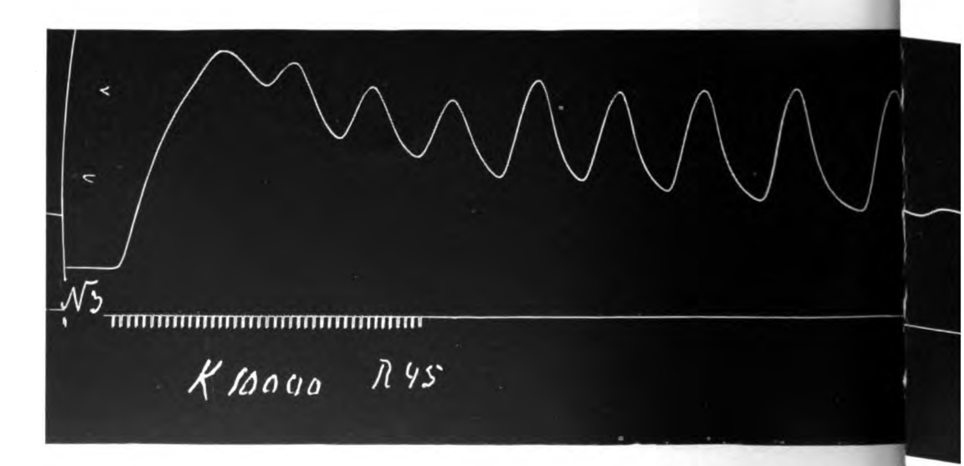
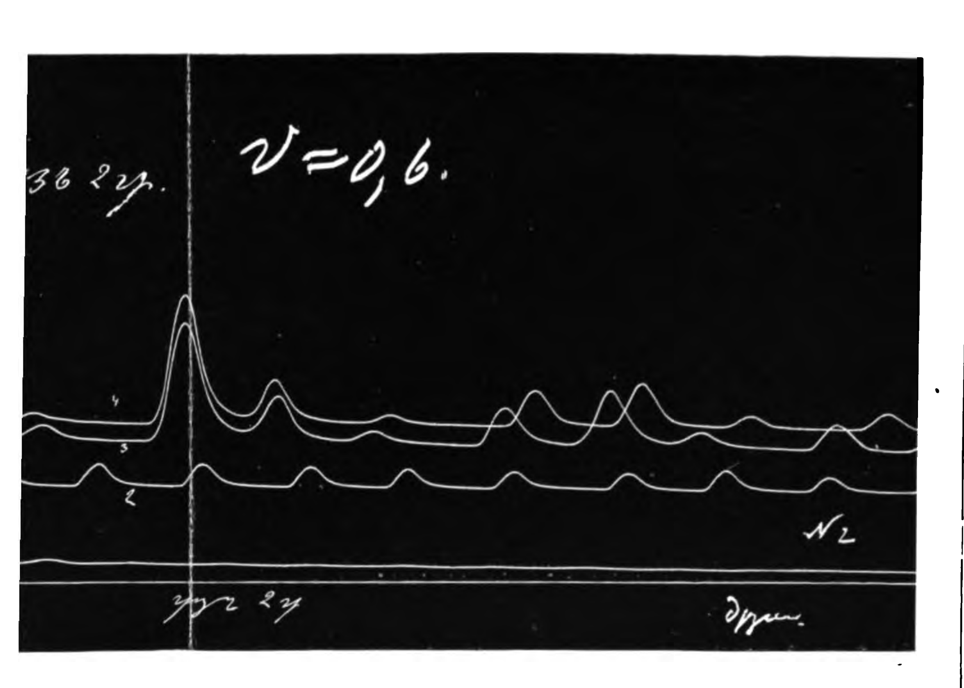


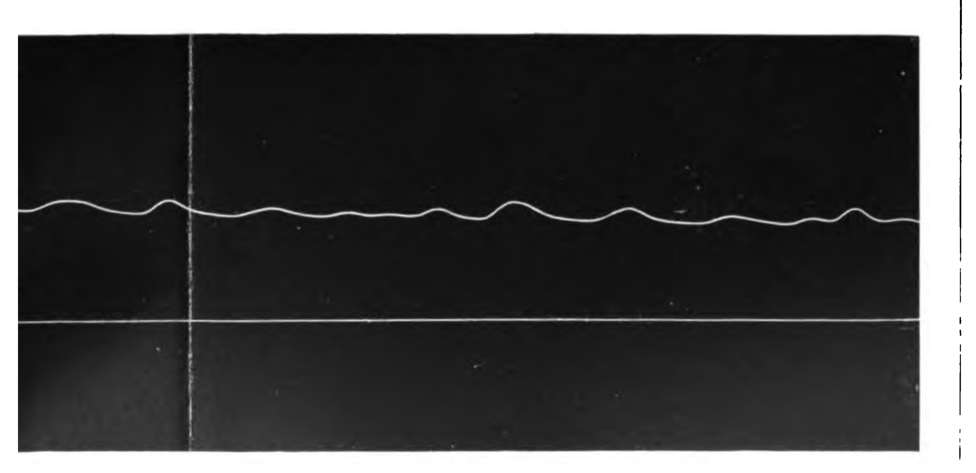
Fig. 14.

sher in Jena.



Mislawsky.


v = 0,6.
4
3
2
N2



ist auch sehr demonstrativ, hier erscheinen gleichfalls Kontraktionen, die vordem nicht vorhanden waren und welche mit der Aenderung des Rhythmus der Reizung in Zahl und Gestalt sich ändern.

Schon WINKLER hatte, als er mit der STÖHRERschen Maschine arbeitete, bemerkt, daß der Reiz durch den Induktionsstrom eine Rhythmik des Magenringes hervorrufen kann; daß die Aenderung des Rhythmus irgend eine spezifische Wirkung auf die Aenderung der spontanen Bewegungen ausübte, ist, soviel ich weiß, nicht bemerkt worden.

In „Ueber die Zuckung der glatten Muskeln", Zeitschr. f. allgem. Physiol., sind folgende Druckfehler bemerkt worden:

p. 8, Zeile 13 von unten statt Fig. 15 a, b lies: Fig. 16 a, b.
„ 10, „ 24 „ „ „ „ 16 „ „ 18.

Nachdruck verboten.

Zur Physiologie der glatten Muskeln.

Ueber die Wirkung einiger Gifte auf die spontanen Bewegungen der glatten Muskulatur des Froschmagens.

Von G. Beck.

(Aus dem physiologischen Laboratorium des Herrn Prof. N. Mislawsky in Kasan.)

Der Redaktion zugegangen am 20. Juli 1906.

I. Teil.

Mit 3 Tafeln.

Im Herbst des Jahres 1905 hatte ich in meiner vorläufigen Mitteilung einige Beobachtungen über die Wirkung einiger Alkaloide auf die spontanen Bewegungen der glatten Muskeln des Froschmagens beschrieben und versprochen, die weiteren Resultate meiner Versuche nach Beendigung der Arbeit mitzuteilen. Da ich jetzt das Ziel meiner Untersuchungen, das in der Lösung der Frage, ob die spontanen Bewegungen der Ringmuskulatur des Froschmagens neurogener oder myogener Natur sind, bestand, erreicht zu haben glaube, so erlaube ich mir, meine Untersuchungen und die Resultate, zu denen ich gekommen bin, hier mitzuteilen.

Das Präparat schneide ich mir immer aus der Mitte des Magens heraus, weil dieser Ring umfangreicher ist als Ringe aus der Pylorus- oder Cardiagegend, außerdem laufen hier die Muskelfasern immer einander parallel. Uebrigens muß ich sagen, daß Ringe aus der Cardia- oder Pylorusgegend sich in nichts von Ringen aus der Mitte unterscheiden. Was die spontanen Bewegungen betrifft, so konnte ich keinen Unterschied in der Dauer dieser Bewegungen, wie dieses Dr. Lovett[1]) feststellt, zwischen Cardia- und Pylorusringen finden.

1) In Ermangelung des Originals war ich genötigt dieses Zitat aus Woodworth, Studies in the Contraction of Smooth Muscle, The American Journal of Physiology, p. 27, zu entnehmen.

Ich kann sogar keine Durchschnittsdauer für die spontanen Bewegungen des Mittenringes feststellen. Es gibt Ringe, die absolut keine spontanen Bewegungen machen, andere Ringe geben spontane Kontraktionen gleich im ersten Anfang und diese können bis 24 und sogar bis 48 Stunden dauern, und noch andere Ringe fangen an, die spontanen Bewegungen nach mehreren Stunden zu geben, sie können sogar erst am zweiten Tage erscheinen. Die Höhe der spontanen Kontraktionen und die Intervalle zwischen den einzelnen Kontraktionen können sehr verschieden sein. Was Ringe mit oder ohne Mucosa betrifft, so konnte ich auch hier keinen großen Unterschied finden. Ringe ohne Mucosa geben ebensogut die spontanen Bewegungen, wie Ringe mit Mucosa. Ich könnte hier vielleicht anmerken, daß Ringe ohne Mucosa leichter erschlaffen und etwas länger auf die spontanen Bewegungen warten lassen, andere Unterschiede habe ich nicht beobachten können. Die Dehnungsfähigkeit der Ringe ist im ersten Anfang bei 2 g Gewicht an der Achse des Hebels ziemlich bedeutend, später nimmt sie ab, um weiterhin fast auf 0 zu sinken, dann schreibt die Federspitze eine fast horizontale Linie, zur Illustration kann Fig. 1 dienen. Wenn auch der Ring sich nicht mehr dehnt, so kann er dennoch nicht als tonusfrei, wie SCHULTZ meint, angesehen werden. Wird der Ring in dem Zustande, wenn die Federspitze die fast horizontale Linie schreibt, mit Adrenalin (Lösung 1 : 1000), auf das ich noch weiter unten zurückkommen werde, benetzt, so findet eine weitere Erschlaffung statt; die Erschlaffung gibt sich dadurch zu erkennen, daß die Spitze des Schreibhebels deutlich nach unten sinkt, wäre der Ring tonusfrei, so könnte er sich nicht nach Adrenalin, das fast gar nicht auf die Muskeln wirkt, dehnen. Die Wirkung der verschiedenen Gifte untersuche ich nie im ersten Anfang der Dehnung des Ringes, sondern ausschließlich am mehr oder weniger horizontalen Teil (ungefähr bei a und auch weiter nach rechts, Fig. 1) der Kurve und spreche von einer Hebung oder Senkung des Tonus, wenn sich die Spitze des Hebels deutlich nach oben oder unten von der einmal genommenen Richtung abwendet. Alle Versuche werden bei möglichst gleichen Bedingungen vorgenommen. Die Temperaturschwankungen des Zimmers in 24 Stunden betrugen meistens nicht mehr als 2° R, in diesen Grenzen konnte ich keinen Einfluß der Temperatur auf das Präparat feststellen.

Tonusänderungen, wie sie MORGEN[1]) an Ringen bei verschiedenen

---

1) Ueber Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Diss., Halle 1888, p. 29.



Temperaturen beobachtet hat, gelang es mir nur dann zu erhalten, wenn der Ring durch ein größeres Gewicht (20 g) gedehnt war, bei 2 g Gewicht konnte ich keine oder fast keine Tonusänderung konstatieren, obgleich ich mehrmals Temperaturänderungen von 5—35° C vornahm.

Wie ich schon in meiner vorläufigen Mitteilung gesagt habe, kann Atropin in 1-proz. Lösung die spontanen Bewegungen, wenn sie vordem nicht vorhanden waren, hervorrufen (Fig. 2), jetzt kann ich noch hinzufügen, daß dieselbe Lösung die Frequenz schon vorhandener spontaner Bewegungen vergrößert. 5-proz. Atropinlösung ruft im ersten Anfang meistens eine starke Kontraktion hervor, die nach kürzerer oder längerer Zeit wieder verschwindet; die Anfangskontration kann aus mehreren Kontraktionen bestehen, die, je mehr sich der Ring kontrahiert, immer kleiner werden und endlich verschwinden (Fig. 3). Nach dem Abstieg sind schon keine spontanen Bewegungen zu beobachten, sie können erst nach längerer Zeit wieder erscheinen, doch das scheint selten vorzukommen; wird der Ring jedoch nach Atropin mit Ringerscher Lösung abgewaschen, so erhalten wir diese Erscheinung öfter. Ein Sinken des Tonus, wie ihn Paul Schultz [1]) und Bottazzi [2]) beobachtet haben, habe ich an frischen und unvergifteten Ringen nach Atropin nicht gesehen, das Gegenteil, d. h. eine Tonuszunahme, habe ich in einzelnen Fällen nach 1-proz. Atropinlösung beobachten können (Fig. 4), nach 5-proz. Lösung ist diese Erscheinung keine Seltenheit. Die Erregbarkeit des Ringes durch den Induktionsstrom (1 Accz.; EK. = 2 V.; RA. = 0) ist nach Atropin stark gesunken, nie völlig erloschen. Einen Ring ließ ich 15—20 Min. in 5-proz. Atropinlösung liegen und erhielt darauf vom Ringe noch sehr gute Kontraktionen durch den Induktionsstrom. Ein anderer Ring reagierte noch am dritten Tage auf den elektrischen Reiz, obgleich ich ihn mehrmals mit Atropinlösung benetzt hatte. Hängt diese Veränderung der Erregbarkeit von der Schädigung des Muskels selbst durch Atropin ab, oder ist der Grund in der Lähmung des Nervenapparates zu suchen? Darüber kann ich nichts Bestimmtes sagen.

Nach Atropin ruft Adrenalin ein Sinken des Tonus hervor, hat nach Atropin eine Tonuszunahme stattgefunden, so ist dieses Sinken des Tonus nach der Benetzung mit Adrenalin deutlicher ausgeprägt (Fig. 5).

---

1) Schulz, Die längsgestreifte Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abt., 1897, p. 313.

2) Bottazzi, Contributions à la physiologie du tissu des cellules musculaires. Arch. ital. de Biologie, 1899, p. 121.

Hier möchte ich noch auf die verschiedenen Resultate hinweisen, die verschiedene Autoren, die mit Atropin gearbeitet haben, erhalten haben. P. SCHULZ [1]) findet, daß das Atropin auf die Nervenendigungen des Magenringes des Frosches wirkt, den Muskel selbst nicht schädigt, den Tonus und die spontanen Bewegungen vernichtet. BOTTAZZI [2]) findet, daß kleine Dosen Atropin den Tonus am Oesophagusband der Kröte vernichten und spontane Bewegungen hervorrufen, große Dosen rufen eine anfängliche starke Kontraktion hervor, Atropin wirkt auf den Muskel schädigend. MAGNUS [3]) beobachtete am Katzendarm, daß Atropin in kleinen Dosen erregend wirkt, in großen paralysierend auf Nerven und Muskeln, der Angriffspunkt für Atropin befindet sich im Plexus Auerbachii. RIEDEL kommt fast zu denselben Resultaten wie MAGNUS, er sieht nur nicht die paralysierende Wirkung des Atropin.

Kokain in 1-proz. Lösung ist fähig, die spontanen Bewegungen zu vernichten (Fig. 6), zuerst findet jedoch oft eine starke Kontraktion statt, die, wie bei Atropin, kürzere oder längere Zeit dauern kann (Fig. 7), um später zu verschwinden, spontane Bewegungen sind dann sehr oft nicht mehr zu bemerken. Eine schwächere Lösung, ungefähr $^1/_4$-proz., ruft spontane Bewegungen hervor, wenn sie vordem nicht vorhanden waren (Fig. 8), oder vergrößert die Frequenz der schon vorhandenen Bewegungen. Die Erregbarkeit des Ringes durch den Induktionsstrom sinkt nach 1-proz. Kokainlösung. Der Tonus sinkt nicht nach Kokain.

Apokodein in 1-proz. Lösung wirkt ähnlich einer 1-proz. Kokainlösung (Fig. 9), in schwacher, leicht bräunlichgelb gefärbter Lösung (ungefähr $^1/_4$—$^1/_2$-proz.) ruft Apokodein spontane Bewegungen hervor oder vergrößert die Frequenz schon vorhandener (Fig. 10); der Tonus sinkt nicht, es wird eher das Gegenteil, wie Fig. 11 deutlich zeigt, beobachtet. Die Erregbarkeit des Ringes auf den elektrischen Reiz sinkt nach Apokodein. Aehnlich wie eine $^1/_4$—$^1/_2$-proz. Apokodeinlösung wirkt eine Lösung, die einige Zeit der Luft und dem Licht ausgesetzt gestanden hat, dieses schreibe ich dem zu, daß das Apokodein sich sehr leicht verändert und der Prozentgehalt der wirkenden Substanz geringer wird. Die spontanen Bewegungen können nach einiger Zeit wie nach Kokain, so auch nach Apokodein, nachdem sie durch das Alkaloid aufgehoben waren, wieder erscheinen

1) l. c. p. 313.
2) l. c. p. 121.
3) MAGNUS, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. PFLÜGERS Arch., Bd. 108, p. 69.

und ziemlich lange fortdauern. Die Erscheinung der spontanen Bewegungen nach Apokodein kann Fig. 11 illustrieren, an diesem Ringe war die Mucosa entfernt, diese Figur zeigt also zugleich, daß die spontanen Bewegungen an Ringen ohne Mucosa beobachtet werden können. Nach allen 3 angeführten Alkaloiden erhalten wir also ein und dieselben Erscheinungen, wenn wir für jeden Ring die geeignete Dosis anwenden.

Von anderen Alkaloiden habe ich nur flüchtig Kodein, Pilocarpin, Muscarin, Morphium, Strychnin und Eserin untersucht.

Kodein in gesättigter und Pilocarpin in 1-proz. Lösung scheinen spontane Bewegungen hervorzurufen oder die Frequenz schon vorhandener zu vergrößern. Nach 1-proz. Morphiumlösung erschlafft der Ring recht stark und spontane Bewegungen erscheinen erst nach recht langer Zeit, wenn sie überhaupt erscheinen. Diese Beobachtung scheint derjenigen Beobachtung zu widersprechen, die Morgen in seiner Dissertation auf Seite 14 beschreibt. Morgen füllt den Magen mit 5-proz. Morphiumlösung an und läßt diese Lösung 15—30 Min. einwirken, darauf schneidet er einen Ring heraus und sieht, daß die spontanen Kontraktionen nicht in allen Fällen vollkommen ausbleiben, ich dagegen beobachte, daß die spontanen Kontraktionen vollständig auf eine mehr oder weniger lange Zeit verschwinden, dabei arbeite ich nur mit einer 1-proz. Lösung. Morgen läßt also das Morphium nur von der Mucosa aus auf den Ring einwirken, ich dagegen tauche den Ring auf $^1/_2$—1 Min. in eine 1-proz. Lösung oder hänge ihn zwischen zwei Häkchen in eine feuchte Kammer und benetze ihn dann durch eine kleine Oeffnung im Pfropfen mit der Lösung, die Serosa wird in meinen Versuchen unbedingt benetzt. Wie ich mich am Oesophagus, über den ich im II. Teil berichten werde, überzeugt habe, scheinen die Gifte von der Mucosa aus wenig oder gar nicht auf die spontanen Bewegungen und den Tonus zu wirken, sie wirken dagegen immer, wenn sie auf die Serosa aufgetragen werden. Als ich das Morphium nach der Methode Morgens anwandte, erhielt ich dieselben Resultate, wie Morgen. Die Verschiedenheit unserer Beobachtungen erkläre ich also dadurch, daß Morgen das Gift auf die Mucosa einwirken läßt, ich dagegen lasse es hauptsächlich auf die Serosa einwirken. Eserin in 1-proz. Lösung bewirkt eine unbedeutende Erschlaffung des Ringes, späterhin erscheinen spontane Bewegungen, ähnlich wirkt eine 1-proz. Lösung Strychnini nitrici. Eine 1-proz. Lösung Muscarini sulfurici wirkt im ersten Anfang nicht sichtbar auf den Ring, er fährt fort zu erschlaffen, erst nach einiger Zeit stellen sich spontane Bewegungen ein, später nimmt die Höhe der

Kontraktionen ab und der Tonus hebt sich. Lasse ich am nächsten Tage Atropin auf diesen Ring einwirken, so erhalte ich ein augenblickliches Sinken des Tonus (Fig. 12); die Erregbarkeit des Ringes auf den Induktionsstrom ist nach Muscarin erhalten, obgleich vermindert.

Weiter habe ich die Wirkung des Adrenalins (Adrenalin Takamine 1:1000) auf den Magenring untersucht. Adrenalin vernichtet sehr sicher die spontanen Bewegungen ohne vorhergehende Erregung, fast augenblicklich nach der Benetzung mit Adrenalin hören die spontanen Bewegungen auf und sogleich findet ein Sinken des Tonus statt (Fig. 13, 5). Die Erregbarkeit des Ringes durch den Induktionsstrom ist verringert, doch kann sich der Ring bei genügender Stromstärke fast ebenso stark kontrahieren, wie vor der Vergiftung. Befindet sich der Ring im Zustande der Kontraktion nach Atropin, Apokodein, Kokain, so erschlafft er augenblicklich nach der Benetzung mit Adrenalin. Einige Zeit nach dem Verschwinden der spontanen Bewegungen durch Adrenalin können dieselben wieder erscheinen. Am 2. Tage nach Adrenalin ist der Ring noch fähig, auf den elektrischen Reiz zu reagieren. Sol. Ergotini Bonjeani (eine hellbraune Lösung) wirkt ähnlich wie Adrenalin, im ersten Anfang nach der Benetzung habe ich eine starke Kontraktion beobachtet, darauf findet ein deutliches Sinken des Tonus statt.

Chloroformdämpfe wirken auf einen normalen Ring im ersten Anfang ähnlich wie Adrenalin, d. h., sie vernichten die spontanen Bewegungen und bewirken ein Sinken des Tonus (Fig. 14), darauf fängt eine Kontraktion an, die einen recht langsamen Anstieg hat, dann bildet sich die Spitze. Der Abstieg ist nicht vollständig, gleich nach der Spitzenbildung bleibt der Ring in der Kontraktur (Fig. 15) und reagiert schon in diesem Stadium nicht mehr auf den elektrischen Reiz. Diese Kontraktur ist dauernd, am nächsten Tage finden wir den Ring auf derselben Höhe, wie am Tage vorher, Adrenalin ist wirkungslos.

Ist die Wirkung der Chloroformdämpfe eine vorübergehende, so erscheint eine Kontraktion, die sich von der vorhergehenden dadurch unterscheidet, daß der Abstieg vollkommen ist (Fig. 14) und der Ring ist dann durch elektrische Reize noch erregbar. NH_3 in Gasform bewirkt eine Kontraktion mit langsamem An- und Abstieg, darauf reagiert der Ring nicht mehr auf den elektrischen Reiz.

Sol. Urani acet. vernichtet die spontanen Bewegungen des Ringes, ohne vorher eine Kontraktion hervorzurufen. Die elektrische Erregbarkeit ist erhalten.

Literatur.

1) Morgen, Ueber Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Inaug.-Diss., Halle 1888.
2) Beck, Ueber die Wirkung des Atropins und einiger Alkaloide auf die spontanen Bewegungen der glatten Muskeln. Centralbl. f. Physiol., 1905, No. 15.
3) Woodworth, Studies in the Contraction of Smooth Muscle. The American Jour. of Physiol., 1900.
4) Bottazzi, Contributions à la physiologie du tissu des cellules musculaires. Arch. ital. de Biol., 1899.
5) Bottazzi, Ueber die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Muskulatur. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.), 1901.
6) Schulz, Zur Physiologie der längsgestreiften Muskeln der Wirbeltiere. Ebenda, 1903.
7) Ридель. О дѣйствіи атропина на кишьеникъ. Русскій врачъ. 1904, No. 42.
8) Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren, 5. Mitteilung. — Wirkungsweise und Angriffspunkte einiger Gifte am Katzendarm. Pflügers Arch., Bd. 108, 1905.
9) Schulz, Die längsgestreifte Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.), 1897.
10) —, Zur Physiologie der längsgestreiften Muskeln. Ebenda, 1897.

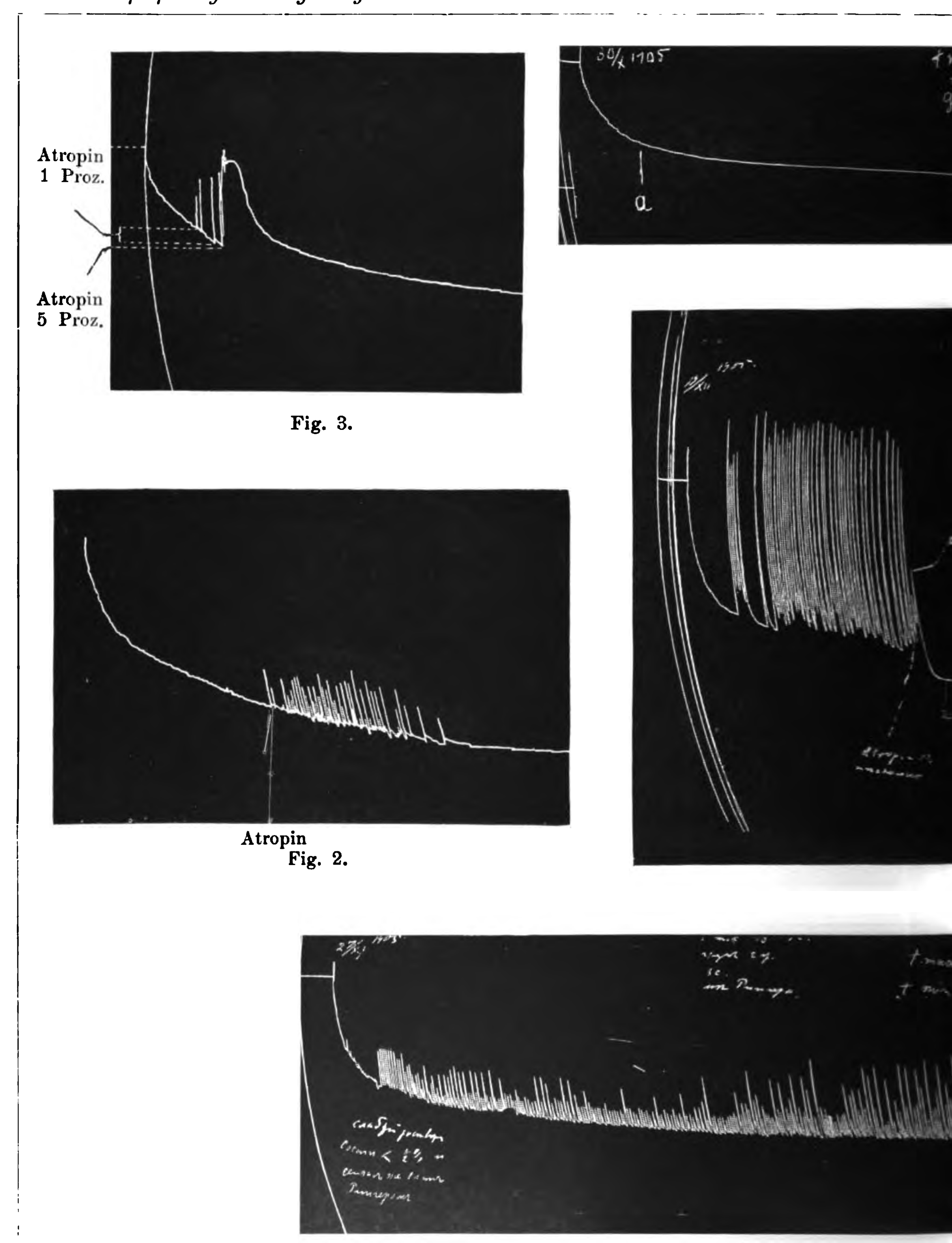


Fig. 3.

Fig. 2.

Fig. 8.

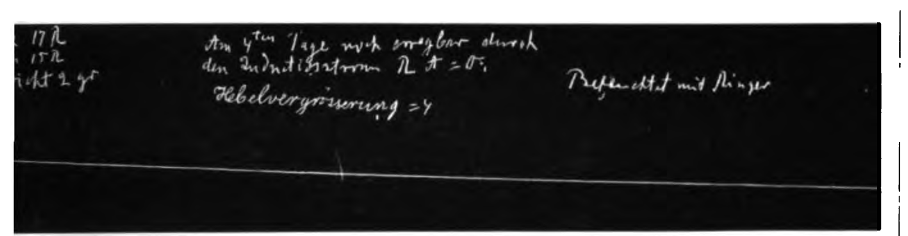


Fig. 1.

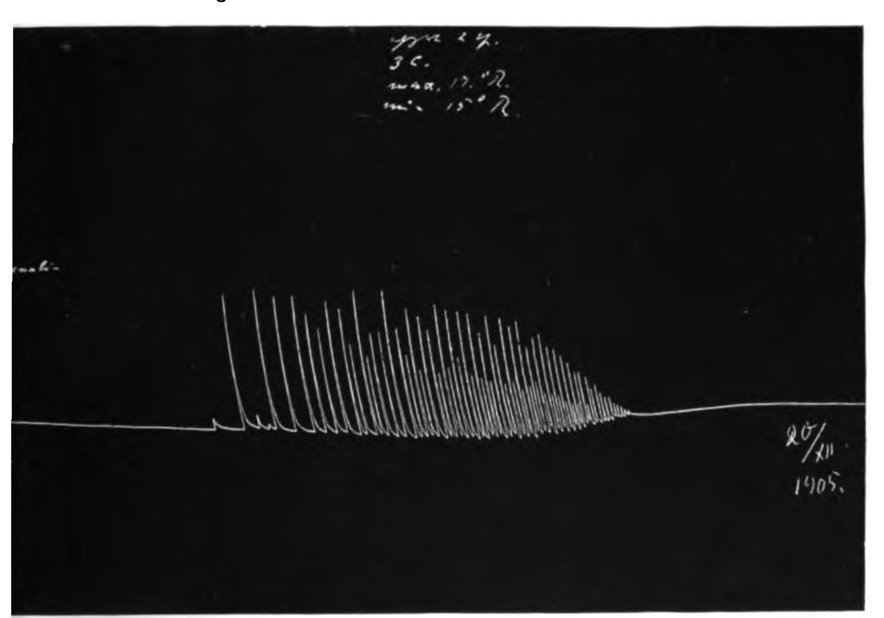


Fig. 5.



ner in Jena.

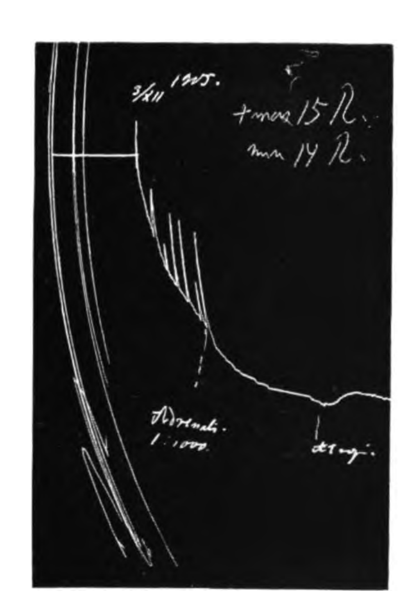


Fig. 13.

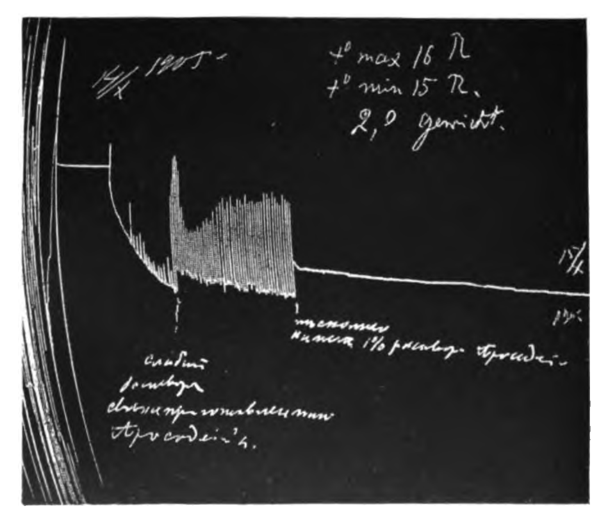


Fig. 10.



Fig. 15.



Fig. 9.



Fig. 14.

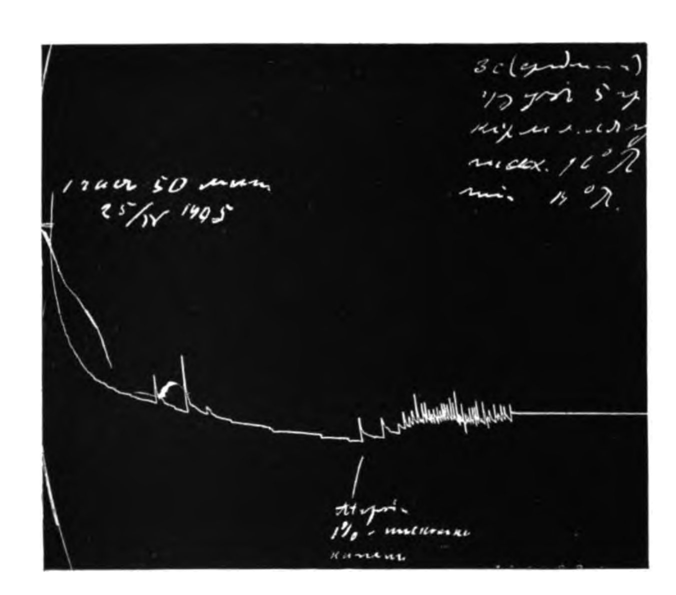


Fig. 4.

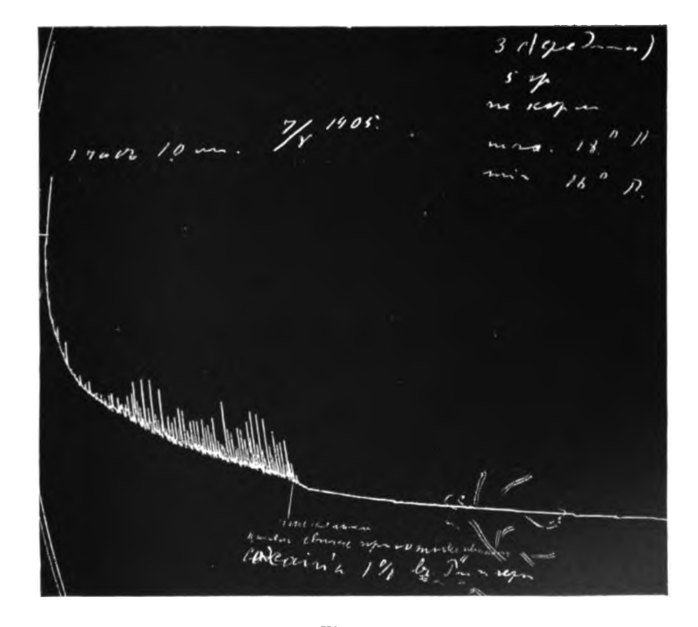


Fig. 6.



Fig. 7.



Fig. 11.

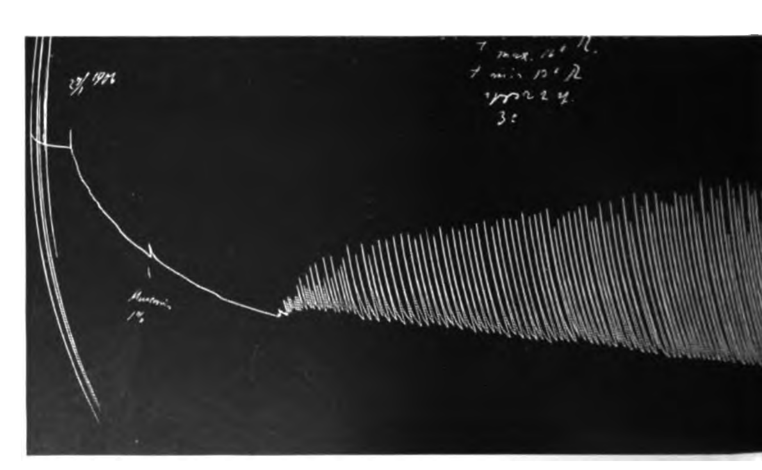
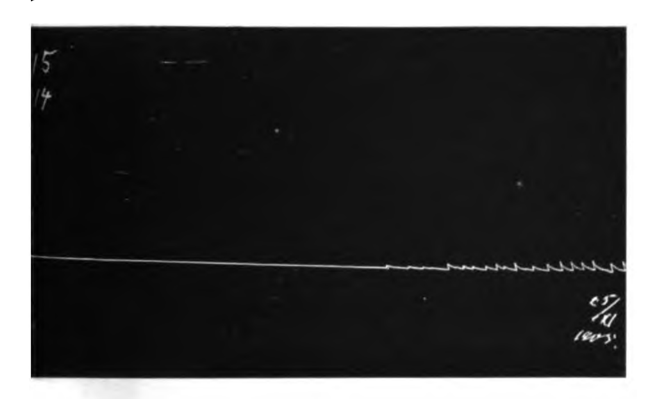
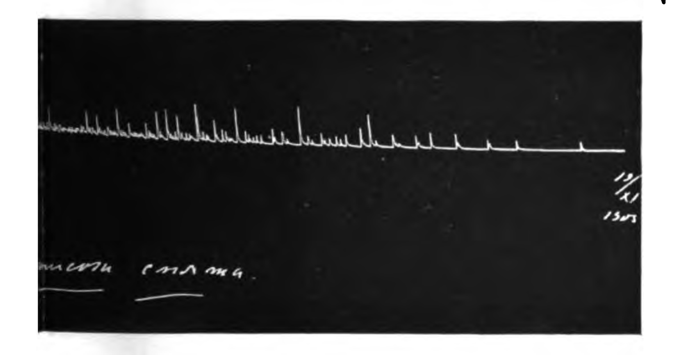
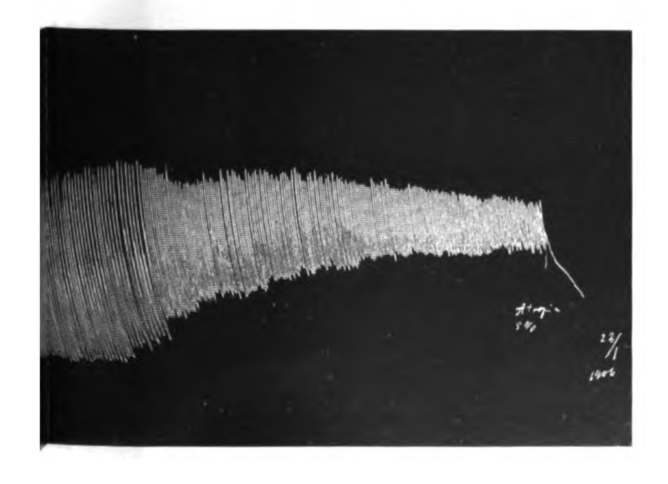


Fig. 12.







... in Jena.

Zur Physiologie der glatten Muskeln.

Ueber spontane Bewegungen, die am unvergifteten und vergifteten Oesophagus Ranae esculentae beobachtet werden.

Von G. Beck.

(Aus dem physiologischen Laboratorium des Herrn Prof. N. Mislawsky in Kasan.)

II. Teil.

Mit 1 Tafel.

Da einige Beobachtungen Bottazzis am Oesophagusband des Bufo vulgaris und des Bufo viridis nicht ganz mit meinen Beobachtungen am Magenring zusammenfielen, so hielt ich es für nötig, auch einige Versuche am Oesophagusband vorzunehmen. Die von mir am Oesophagusband vorgenommenen Versuche bestätigten die Beobachtungen Bottazzis, darauf wiederholte ich dieselben Versuche am ganzen Oesophagus, und da diese sich in nichts von den Versuchen am Bande unterschieden, so gebrauchte ich zu den weiteren Versuchen den ganzen Oesophagus. Das Präparat wird vorsichtig herausgeschnitten, dann in die Ringersche Lösung getaucht, darauf an zwei Häkchen gebunden oder mit Nadeln an die Häkchen befestigt und dann in dieselbe feuchte Kammer gebracht, in der ich den Magenring untersuchte. Alle Bedingungen bleiben bei der Untersuchung des Oesophagus dieselben wie beim Magenring. Die anfängliche Länge des Präparates versuche ich beizubehalten. Schon im ersten Anfang fiel es mir auf, daß es nicht gleichgültig ist, ob die Serosa des Oesophagus nach außen oder nach innen gekehrt ist. Befindet sich die Serosa außen (normal), so beobachtete ich meistens eine Kurve, wie sie Fig. 1 besser als jegliche Beschreibung illustriert. Ist jedoch der Oesophagus umgestülpt, so daß sich die Mucosa außen befindet, so ist die Form der Kurve eine ganz andere, zur Illustration mag Fig. 2 dienen. Nur ein einziges Mal in einer ganzen Reihe von Versuchen habe ich in letztem Falle spontane Bewegungen gesehen, sie waren weniger lebhaft und erschienen nach größeren Inter-

vallen; die ansteigende Form der Kurve, wie bei normaler Lage der Serosa (Fig. 1), habe ich nie beobachten können.

Da es mir nicht gelang die Mucosa vom Oesophagus möglichst schonend zu entfernen, so habe ich keine Versuche an diesem Objekt ohne Mucosa vornehmen können. Das Maximum der Dauer der spontanen Bewegungen am Oesophagus kann ich nicht angeben, da jedoch die spontanen Bewegungen 24 Stunden in meinen Versuchen — länger habe ich die Versuche nicht ausgedehnt — ungeschwächt andauerten und da Bottazzi dieselben bis 48 Stunden am Oesophagusband hat beobachten können, so glaube ich annehmen zu können, daß sich die spontanen Bewegungen bis 48 Stunden auch am Froschoesophagus werden beobachten lassen. Die spontanen Bewegungen am Oesophagus erscheinen gleich im ersten Anfang und dauern ununterbrochen bis zum anderen Tage, ausgiebiger als sie Fig. 1 zeigt, pflegen sie gewöhnlich nicht zu sein. Der Unterschied, der am Oesophagus mit eingekehrter und ausgekehrter (normaler) Serosa beobachtet wird, ist mir vorläufig noch unerklärlich, möglich, daß die Aenderung der Lage der Muskelschichten hierbei eine Rolle spielt, jedoch die Verschiedenheit der Kurvenform und die Abwesenheit der spontanen Bewegungen bei umgestülptem Oesophagus nur durch die Aenderung der Lage der Muskelschichten zu erklären, scheint mir wenig wahrscheinlich.

Die weiter unten beschriebenen Versuche nehme ich nur am ganzen Oesophagus vor, dabei teile ich die Versuche in zwei Teile: in Versuche mit der Serosa nach außen und in Versuche mit der Serosa nach innen. Da Bottazzi schon sehr eingehend die Einwirkung einiger Gifte auf das Oesophagusband der Kröte untersucht hat und sich meine Beobachtungen, was den Oesophagus betrifft, mit seinen Beobachtungen fast immer decken, so habe ich hier nur einige wenige Gifte untersucht.

Atropin in 1- oder 5-proz. Lösung wirkt auf den Oesophagus anders als auf den Magenring, gleich nach der Benetzung erhalten wir entweder eine anfängliche Kontraktion mit darauffolgender deutlich ausgedrückter Erschlaffung (Fig. 3), oder es tritt gleich nach der Benetzung die Erschlaffung ohne vorhergehende Kontraktion ein. Nach 1-proz. und schwächerer Lösung bleiben die spontanen Bewegungen erhalten, nach 5-proz. Lösung verschwinden diese Bewegungen. Adrenalin bewirkt nach Atropin noch weitere Erschlaffung (Fig. 3). Atropin ruft keine Wirkung hervor, wenn die Mucosa des umgekehrten Oesophagus benetzt wird. Adrenalin bewirkt Dehnung des Oesophagus bis unter den Anfangspunkt der Kurve (Fig. 3), ist die Mucosa nach außen gekehrt, so ist Adrenalin meistens unwirksam.

Fig. 1.

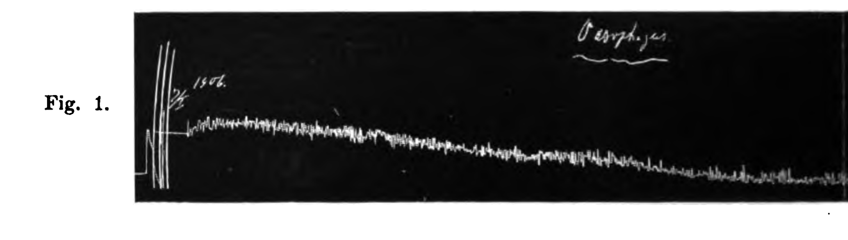
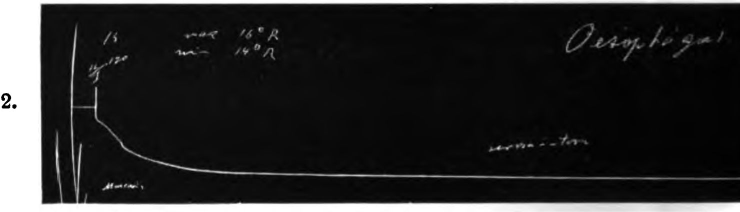


Fig. 2.



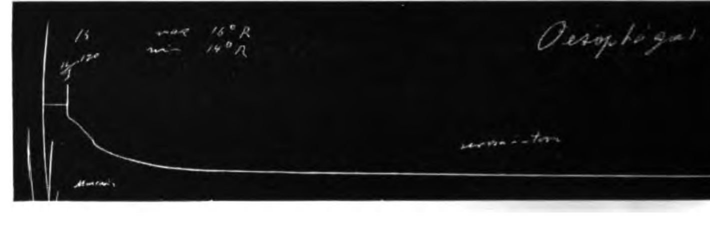


Fig. 3 und 4.

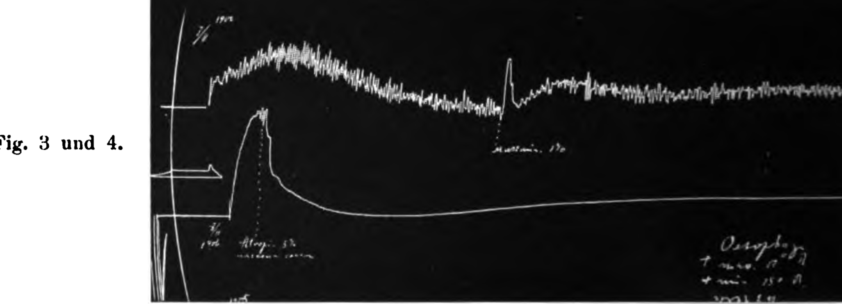
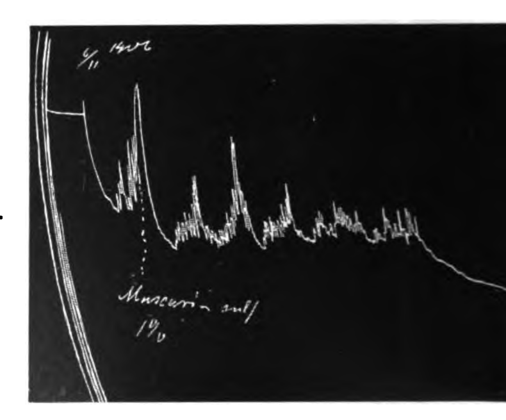
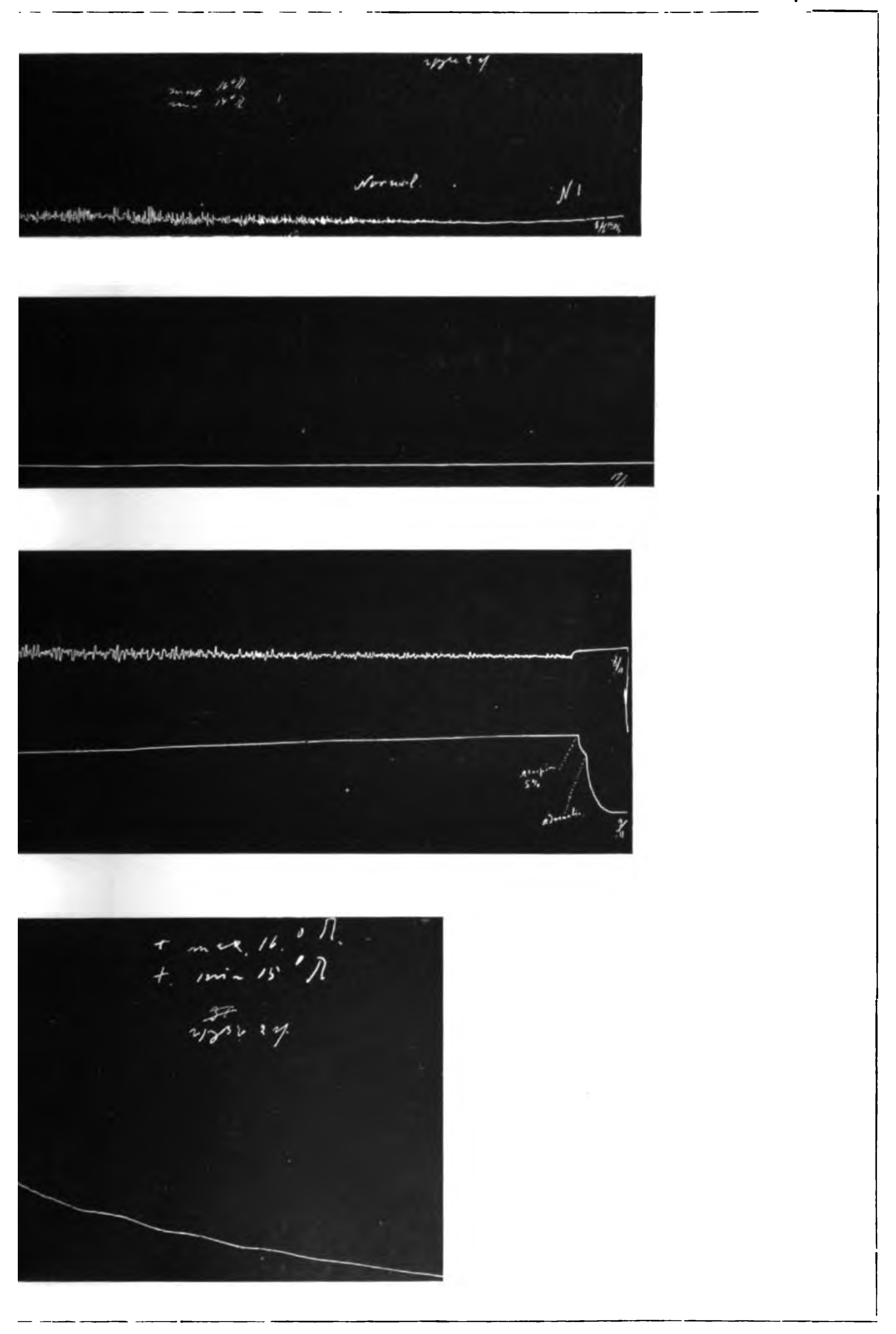


Fig. 5.





her in Jena.

Sol. Muscarini sulf. 1-proz. ruft eine Tonuszunahme nach anfänglicher Kontraktion (Fig. 4) hervor, die spontanen Bewegungen dauern fort und können sogar etwas energischer werden. Ist die Mucosa nach außen gekehrt, so erhalten wir keinen Effekt (Fig. 2). Diese beiden Versuche mit Muscarin unternahm ich an ein und demselben Objekt, zuerst kehrte ich die Mucosa nach außen und benetzte den Oesophagus mit Muscarin und erhielt, wie ich erwartet hatte, keinen Effekt, darauf wusch ich denselben Oesophagus in RINGERscher Flüssigkeit ab, kehrte die Serosa nach außen, hängte das Objekt wieder in die Kammer, benetzte es mit Muscarin und erhielt den gewöhnlichen Effekt.

Eserin, Apokodein, Strychnin wirken auf den Oesophagus ähnlich wie auf den Magenring.

Endlich unternahm ich noch einige Versuche an Ringen aus dem Oesophagus. Ein ausgeschnittener Ring aus dem Oesophagus dehnt sich im ersten Anfang ziemlich stark und erinnert in diesem Fall stark an den Magenring, später schreibt die Federspitze eine fast horizontale Linie, auf diese setzen sich lebhafte spontane Bewegungen auf, manchmal lassen sich langsame periodische Schwankungen beobachten, auf die sich gleichfalls spontane Bewegungen aufsetzen. Vielleicht ist es nicht ganz gleichgültig, aus welchem Teil des Oesophagus der Ring ausgeschnitten wird, nach meinen Versuchen zu urteilen kam es mir vor, als ob Ringe aus der Gegend der Cardia eher langsame periodische Schwankungen machen, als Ringe aus der Pharynxgegend. Auf den Ring aus dem Oesophagus scheinen Muscarin und Atropin anders zu wirken als auf den Oesophagus, hier führe ich eine Kurve (Fig. 5) an, die ich von einem mit Muscarin benetzten Ringe erhalten habe. Sollte es mir meine Zeit erlauben, so gedenke ich nächstens die Versuche mit dem Oesophagus zu wiederholen und werde versuchen die Wirkung verschiedener Gifte zu untersuchen. Vorläufig habe ich die Kurve vom Oesophagusring nur deswegen angeführt, um zu zeigen, daß ein Gift nicht nur verschieden auf verschiedene Organe ein und desselben Tieres (Wirkung des Atropin auf den Magenring und den Oesophagus des Frosches) wirken kann, sondern, daß es sogar möglich ist, daß ein und dasselbe Gift bei anderen Umständen verschieden auf ein und dasselbe Organ wirken kann.

Literatur.

BOTTAZZI siehe I. Teil, Literatur, 4 u. 5.

Zur Physiologie der glatten Muskeln.

Ueber die myogene oder neurogene Natur der spontanen Bewegungen der glatten Muskulatur des Magenringes und des Oesophagus des Frosches.

Von G. Beck.

(Aus dem physiologischen Laboratorium des Herrn Prof. N. Mislawsky in Kasan.)

III. Teil.

Sind die spontanen Bewegungen, die sich am unvergifteten wie am vergifteten Magenring und Oesophagus beobachten lassen, myogener oder neurogener Natur, das war die Frage, die sich in den Vordergrund drängte bei der Erscheinung der spontanen Bewegungen. Morgen [1]) meint, daß die spontanen Kontraktionen des Ringes durch gangliöse Elemente bedingt sind, die sich in der Mucosa befinden, denn nach Entfernung der Mucosa glaubt er die spontanen Bewegungen ausgeschlossen zu haben. Ranvier [2]) schreibt die spontanen Bewegungen gangliösen Elementen zu, die sich in und unter der Serosa befinden. Winkler und Grützner [3]) sind der Meinung, daß die spontanen Bewegungen des Magenringes ebensogut myogenen wie auch neurogenen Ursprungs sein können. Schulz sagt, daß die spontanen Bewegungen durch Nervenelemente ausgelöst werden. Magnus [4]) beweist in seinen Versuchen am Katzendarm sehr deutlich, daß die meisten Gifte nur dann auf die spontanen Bewegungen einen Ein-

1) Morgen, Ueber Reizbarkeit und Starre der glatten Muskeln. Diss., p. 7.

2) Zit. nach Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflügers Arch., Bd. 71, p. 361.

3) Daselbst p. 371.

4) Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren, V. Mitteilung. Pflügers Arch., Bd. 108, p. 63.

fluß ausüben, wenn der Plexus Auerbachii erhalten ist. An plexusfreien unvergifteten Präparaten beobachtet Magnus keine spontanen Bewegungen. Auf Grund seiner Versuche kommt Magnus zum Schluß, daß die spontanen Bewegungen neurogenen Ursprungs sind. Sertoli schreibt die spontanen Bewegungen am Retractor penis der Muskelsubstanz zu. Dr. Glückmann hat im Laboratorium des Herrn Prof. Mislawsky die Versuche Sertolis wiederholt, doch äußerst selten spontane Kontraktionen gesehen, dieselben waren sehr langsam und könnten eher als Schwankungen des Substanztonus im Sinne Biedermanns betrachtet werden. Riedel beobachtet spontane Bewegungen am Säugetierdarm nach Atropin, er stellt sie in Abhängigkeit vom Plexus Auerbachii. Bottazzi[1]) beschreibt spontane Bewegungen am vergifteten Oesophagus, er schreibt dieselben der Muskelsubstanz zu, die mit dem Gifte Kombinationen eingeht. In seinen Schlüssen sagt er, daß die glatte Muskelzelle lebhaft auf die chemische Reizung reagiert und daß eine charakteristische Reaktion die anfängliche Kontraktion ist, sie ist der Ausdruck der inneren chemischen Veränderung, die im Muskel vorgeht. Durch diese Hypothesen glaubt Bottazzi recht tief in die Erklärung der beobachteten Erscheinungen eingedrungen zu sein. Was die Anfangskontraktion betrifft, so habe ich sie einige mal beobachtet, wenn ich den Ring mit Ringerscher Flüssigkeit benetzte, ich glaube kaum, daß die Kontraktion durch eine innere chemische Veränderung hervorgerufen wurde, da die Ringe vorher immer in Ringerscher Flüssigkeit lagen. Hier war die Kontraktion eher durch einen mechanischen oder thermischen Reiz hervorgerufen; die anfängliche Kontraktion ist also nicht immer der charakteristische Ausdruck einer inneren chemischen Veränderung. Lassen wir Muscarin auf den Oesophagus und den Magenring einwirken, so erhalten wir am ersten Objekt eine starke Anfangskontraktion, am zweiten Objekt erhalten wir keinen augenscheinlichen Effekt. Strychnin ruft am Magenring keine Anfangskontraktion hervor. Adrenalin, daß den Tonus vernichtet und die spontanen Bewegungen aufhebt, ruft im ersten Anfang äußerst selten eine kleine Anfangskontraktion am Magenring und nie eine Anfangskontraktion am Oesophagus hervor. Uran ruft keine Anfangskontraktion am Magenring hervor und doch muß es stark verändernd auf die Muskelsubstanz wirken, da es mit den Phosphaten Verbindungen eingeht. Auf Grund des Gesagten kann ich mich nicht mit der Meinung Bottazzis, daß die Anfangskontraktion

1) Bottazzi, Contributions à la physiologie du tissu des cellules musculaires. Arch. ital. de Biol., 1899, p. 125.

ein charakteristischer Ausdruck der inneren chemischen Vereinigung ist, einverstanden erklären. Sollten wirklich die spontanen Bewegungen myogen sein und wären sie durch Kombinationen der Muskelsubstanz mit einem Gift bedingt, so müßten Muscarin und Atropin am Oesophagus genau ebenso wirken wie am Magenring, die Muskelzellen sind in beiden Organen dieselben, die Kombinationen mit dem Gifte müßten dieselben sein und wir müßten einen und denselben Effekt erhalten. Dieses ist jedoch nicht der Fall. Nehmen wir dagegen an, daß das Gift hauptsächlich auf den Nervenapparat wirkt, so läßt sich die Verschiedenheit eher erklären, da der Oesophagus anders innerviert ist als der Magen. Nehmen wir jetzt zwei Ringe aus einem und demselben Froschmagen und vergiften den ersten Ring mit Kokain oder Apokodein etc., reizen wir darauf diesen Ring mit dem Induktionsstrom oder Kettenstrom, so erhalten wir nur eine einzige langsame Kontraktion, reizen wir dagegen den anderen unvergifteten Ring genau auf dieselbe Weise, so erhalten wir sehr oft eine ganze Reihe spontaner Kontraktionen.

Dieser Versuch wäre demjenigen Versuche sehr ähnlich, über den Biedermann[1]) auf p. 532 sagt: „Dort ein lange beharrender Zustand dauernder Verkürzung, hier dagegen ein rascher Wechsel von Kontraktion und Erschlaffung, wie er der normalen Peristaltik zu Grunde liegt.“ Biedermann spricht an dieser Stelle über die Reizung eines entnervten und eines normalen Wurmsegmentes durch den Induktionstrom. Aehnliche Versuche am Regenwurm hat auch mein hochverehrter Lehrer, Herr Professor Mislawsky, zusammen mit mir vorgenommen und wir können das von Biedermann Gesagte nur bestätigen. Da es nicht möglich ist, den Magenring ähnlich dem Regenwurm mechanisch zu enervieren, so versuchten wir das durch die Einwirkung verschiedener Gifte (Kokain, Apokodein etc.) zu erreichen und da die Gifte am Magenring analog der Exstirpation des Bauchstranges bei Lumbricus wirkten, so glaube ich das Recht zu haben, sagen zu können, daß die spontanen Bewegungen neurogenen Ursprungs sind und durch Gifte beseitigt werden können. Die spontanen Bewegungen werden gleichfalls durch Adrenalin beseitigt, es wirkt also auch auf den Nervenapparat und nicht oder fast nicht auf die Muskulatur, da die Kontraktionen des Ringes nach Adrenalin bei genügender Stärke des Stromes ebenso hoch sein können, wie vor der Vergiftung.

Die Ansicht, daß Adrenalin nur auf den Nervenapparat und

---

1) Biedermann, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. Pflügers Arch., Bd. 102, 1904.

nicht auf den Muskel wirkt, wird von Magnus in seinen Versuchen am Katzendarm bestätigt, dasselbe sagen Langley[1]), Elliot[2]) u. a.

Atropin, das nach P. Schulz ein Curare der glatten Muskeln sein soll, scheint wenig diesem Zweck zu entsprechen, da es die spontanen Bewegungen nicht sicher vernichtet, wenn es nicht genügend lange eingewirkt hat, eine konzentriertere Lösung ruft dagegen eine kürzere oder länger dauernde Kontraktion hervor. Wirkt das Atropin auf den Nervenapparat, oder wirkt das Atropin auf den Muskel, indem es mit der Muskelsubstanz Verbindungen eingeht? Magnus und Riedel sehen am Säugetierdarm nach Atropin spontane Bewegungen, wären diese Pulsationen durch Kombinationen des Atropins mit der Muskelsubstanz bedingt, so müßten wir ähnliche Pulsationen auch an einem anderen Warmblütermuskel — am Retractor penis — beobachten können. Dr. Glückmann, der im Laboratorium des Herrn Prof. Mislawsky Versuche am Retractor penis vornahm, beobachtete nie nach Atropin, mit dem er nicht nur den Muskel bepinselte, sondern das er sogar in den Muskel injizierte, spontane Bewegungen, auf den elektrischen Reiz reagierte der Muskel nach Atropin ebenso, wie vor der Einwirkung des Atropins. Magnus beobachtete spontane Bewegungen nur an Präparaten, an denen der Plexus Auerbachii erhalten war, daher schreibt er die spontanen Bewegungen dem Nervenapparat zu. Kleine Dosen Atropin, sagt Magnus, rufen spontane Bewegungen hervor, größere Dosen wirken paralysierend, dasselbe beobachten wir am Magenring, daher glaube auch ich annehmen zu dürfen, daß Atropin auf den Nervenapparat wirkt. Diese Ansicht wird noch dadurch bestärkt, daß, wie schon gesagt, der Oesophagus und der Magenring auf Atropin verschieden reagieren. Sind die spontanen Bewegungen und die Erhöhung des Tonus nach Atropin neurogenen Ursprungs, so muß Adrenalin, das meiner Erfahrung nach alle Nervenapparate lähmt, die spontanen Bewegungen vernichten und eine Tonussenkung hervorrufen und tatsächlich beobachten wir diese Erscheinung: am Oesophagus, an dem Atropin eine Tonussenkung hervorruft, wirkt Adrenalin noch weiter erschlaffend, so daß sich der Oesophagus über die anfängliche Länge hinaus verlängert. Vom Kokain und Chloroform sagt Biedermann[3]), daß diese Gifte in erster Linie auf den Nervenapparat wirken. Nach Kokain in sehr schwacher Lösung sehen wir im ersten Anfang spontane Bewegungen. Die Versuche Uexkülls mit Kokain zeigen deut-

1) Langley, Journal of Physiology, Vol. 27, 1901, p. 237.
2) Elliot, Journal of Physiology, Vol. 31, 1904, p. XX.
3) l. c.

lich, daß dieses Gift hauptsächlich auf den Muskel wirkt. Vergleiche ich jetzt die Wirkung des Atropin mit der Wirkung des Kokains, so finde ich zwischen beiden Giften keinen Unterschied und komme nochmals zum Schluß, daß die Erscheinungen nach diesen Giften nicht durch Kombinationen der Gifte mit der Muskelsubstanz, sondern durch Einwirkung des Giftes auf den Nervenapparat hervorgerufen werden. Chloroform wirkt im ersten Anfang vernichtend auf den Tonus und auf die spontanen Bewegungen, wirkt also ähnlich wie Adrenalin.

Die Verschiedenheit der Wirkung auf den Tonus des Adrenalin und Chloroform (Sinken des Tonus) einerseits und des Atropin, Kokain, Apokodein andererseits, würde sich vielleicht durch die Wirkung dieser Gifte auf verschiedene Nervenendigungen, die in großer Anzahl an unserem Präparat, wie P. Schulz sagt, vorhanden sein sollen, erklären lassen.

In dieser Mitteilung habe ich die hauptsächlichsten Punkte angeführt, auf Grund deren ich zum Schluß kam, daß die von mir beobachteten spontanen Bewegungen neurogenen und nicht myogenen Ursprungs sind. Sollte es mir bei der Fortsetzung meiner Arbeit noch gelingen, einige Tatsachen zu finden, die für die myogene oder neurogene Theorie von Interesse sein sollten, so werde ich sie bei nächster Gelegenheit mitteilen.

Zum Schluß meiner Mitteilungen kann ich es nicht unterlassen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. N. Mislawsky, meinen aufrichtigsten Dank für das Thema und für die Freundlichkeit, mit der mir Herr Prof. Mislawsky immer bei jeder Schwierigkeit mit Rat und Tat zur Seite stand, auszusprechen.

Literatur.

1) Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflügers Arch., Bd. 71, 1898.
2) Sertoli, Contribution à la physiologie générale des muscles lisses. Arch. ital. de Biologie 1883.
3) Ranvier, Leçons d'anatomie général sur le système musculaire, 1876.
4) Langley, Journal of Physiology, Vol. 27, 1901.
5) Schulz, Die glatte Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abt.), 1895.
6) Elliot, Journal of Physiology, Vol. 31, 1904.

Una proprietà specifica degli elementi motori del midollo spinale.

(Azione fisiologica di stimoli diretti momentanei meccanici ed elettrici sul midollo spinale isolato di rana.)

Di S. Baglioni e G. Fienga.

(Dall'Istituto di Fisiologia sperimentale della R. Università di Napoli.)

Con una figura nel testo e una tavola.

Der Redaktion zugegangen am 5. August 1906.

I. Introduzione. — Scopo e piano delle ricerche.

La ricerca moderna sperimentale sulle proprietà generali del sistema nervoso centrale, per le quali quest'organo si differenzia dal sistema nervoso periferico e dagli organi terminali, ha condotto a risultati importanti, seguendo specialmente due indirizzi diversi, e cioè determinando sperimentalmente le condizioni esterne, che sono indispensabili per la funzione di essi centri, oppure esagerando artificialmente con stimolazioni o con veleni l'attività delle singole parti del complesso sistema nervoso centrale. Già molti dati di fatto mediante l'applicazione del primo e del secondo indirizzo sono stati raccolti nella letteratura della Fisiologia generale dei centri nervosi, quali, per esempio, il grande consumo di ossigeno che caratterizza l'attività centrale, l'azione elettiva di determinati veleni del sistema nervoso centrale (nicotina, pei gangli simpatici [Langley], stricnina per gli elementi sensitivi del midollo spinale, acido fenico ed affini per gli elementi motori [Baglioni], ecc.).

Questi dati di fatto ci sono preziosi per la conoscenza dei diversi meccanismi centrali, mercè i quali il midollo spinale compie la sua complessa funzione dei riflessi.

Nelle presenti ricerche noi ci proponemmo di portare contributi sperimentali ad una conoscenza più esatta di un lato di questo problema delle proprietà fisiologiche dei centri, che sinora ha attratto poco l'attenzione dei fisiologi. Noi volemmo, cioè, vedere l'influenza

che nell'attività normale riflessa esercitano la stimolazione meccanica diretta e la compressione del midollo spinale. I risultati da noi ottenuti in questa serie di ricerche, come vedremo, apparvero da prima molto complessi, il che era già a priori da aspettarsi, considerando la struttura anatomica del midollo spinale, nel quale non solo abbiamo da considerare ciò che Edinger [1]) chiama apparato proprio („Eigenapparat"), risultante di cellule nervose gangliari, che rappresentano la sede anatomica dell'attività centrale (sostanza grigia), ma anche quell'enorme numero di vie di conduzione (sostanza bianca), che collega gli apparati sensitivi spinali coi centri superiori (vie ascendenti), come anche le vie che collegano i centri superiori con i meccanismi motori della sezione del midollo spinale presa in esame (vie discendenti).

Era quindi da attendersi dalle nostre ricerche, almeno, un duplice effetto. Considerando, ad esempio, una compressione meccanica eseguita sulla pars dorsalis del midollo spinale, dovevamo attenderci: 1) alterazioni a carico degli elementi gangliari presenti in questa regione, che si sarebbero manifestati specialmente con alterazioni dell'attività di quei muscoli del corpo, che vengono innervati dalle corrispondenti radici spinali anteriori; 2) alterazioni dei fasci nervosi, che decorrono in questa sezione compressa, modificanti la conduttività di esse fibre, per cui, ad esempio, a compressione molto forte gli eccitamenti provenienti dai centri superiori non sarebbero più giunti agli elementi motori delle corna anteriori al disotto del punto compresso. In tutte le nostre esperienze noi notammo, infatti, questo duplice ordine di fenomeni, ma nel seguito delle nostre esperienze, per semplificare il nostro problema, ci proponemmo di indagare sperimentalmente soltanto una parte di esso.

Giungemmo così, come vedremo, a resultati, che ci sembrano portare un contributo alla teoria della differenziazione fisiologica dei diversi elementi gangliari costituenti il midollo spinale.

Tutte le presenti ricerche furono eseguite sul midollo spinale di rana esculenta nei vari mesi dell'anno, dal Novembre del 1905 fino al Giugno del 1906.

II. Notizie bibliografiche.

Molti furono i fisiologi che si occuparono degli effetti della compressione meccanica dei nervi; ma giunsero a resultati non sempre concordanti fra loro.

---

1) L. Edinger, Bau der nervösen Zentralorgane, Bd. 1, Leipzig 1904.

Riassumiamo in poche parole quanto oggi giorno è accettato dai più.

La compressione meccanica può determinare nel nervo cangiamenti diversi del suo stato normale: può agire come stimolo (stimoli meccanici), ossia determinare lo stato di attività (eccitamento), che si manifesta ad es. con contrazione del muscolo innervato, e con cangiamento elettrico del nervo stesso (corrente d'azione). Perchè la compressione meccanica agisca come stimolo è necessario che essa avvenga rapidamente. Il Luciani, ad esempio, dice (p. 295, Vol. 2): „c) A tutti è noto che le azioni meccaniche, rappresentate da compressioni, percosse, contusioni, stiramenti, tagli, puntura, riescono eccitanti quando si esercitino sui nervi con una certa celerità od energia, provocando dolore in quei di senso, scosse muscolari in quei di moto. Piccole pressioni o stiramenti possono aumentare temporaneamente l'eccitabilità dei nervi senza eccitarli. Con azioni meccaniche lente ma continue si può talora distruggere la conduttività ed eccitabilità dei nervi senza previo eccitamento avvertibile."

E l'Aducco nel suo trattato di Fisiologia generale (traduzione Beaunis), scrisse: „Ogni brusca azione meccanica (pressione, puntura, sezione, estensione, schiacciamento ecc.) esercitata su di un nervo, produce un'eccitazione."

Parimente il Tigerstedt dice: „Allerlei mechanische Eingriffe, welcher Art sie auch sein mögen, wirken erregend auf die Nerven ein, vorausgesetzt, daß sie genügend plötzlich stattfinden."

Rammentiamo qui, che gli stimoli meccanici presentano il vantaggio di poter essere misurati nella loro grandezza assoluta, ed è per questa loro proprietà che gli stimoli meccanici servirono a stabilire la legge generale della così detta liberazione d'energia causata dagli eccitamenti, che cioè, in questi processi, la produzione d'energia nel muscolo è molto maggiore dell'energia dello stimolo applicato. Se, per esempio, si lascia cadere un peso di $^1/_2$ g da 10 mm di altezza sul nervo isciatico d'un preparato neuro-muscolare di rana, il cui gastrocnemio porta attaccato al tendine un peso di 50 g, il muscolo contraendosi eleva il peso di circa 4 mm. Il lavoro fatto dal muscolo è di 200 grammi-millimetri, mentre la forza viva dello stimolo corrisponde a 5 grammi-millimetri.

Mercè gli stimoli meccanici si possono determinare anche contrazioni tetaniche facendo agire lo stimolo ripetutamente parecchie volte di seguito (tetanomotori).

Ora è un fatto strano, ma che ormai pare stabilito sperimentalmente, che la compressione graduale del nervo può determinare la morte del punto compresso, senza che siano apparsi effetti di stimolazione.

Questo fatto fu visto per la prima volta da Fontana, ma poi fu revocato in dubbio, finchè recentemente le ricerche di Ducceschi[1]) e di Calugareanu[2]) che si servirono di apparechi più delicati, confermarono il fatto che, mediante compressioni graduali del nervo, si può giungere ad ucciderlo senza eccitarlo; anzi, secondo l'Autrice, non avrebbe luogo neppure aumento di eccitabilità precedente la morte.

La Calugareanu, servendosi di un metodo un po' diverso da quello di Ducceschi, studiò i cangiamenti di conduttività del nervo elettrico della torpedine, dello sciatico della rana e del vago del coniglio. Le conclusioni finali a cui giunge sono le seguenti:

„1) Les compressions faibles (2 gr. portant sur $^{2}/_{8}$ mm. de longueur) agissent d'une façon plus ou moins nuisible sur la conductibilité des nerfs de la taille d'un sciatique de grenouille. Les auteurs qui se sont occupés de la compression des nerfs n'ont d'eu effet qu'avec 10 grammes au moins;

2) L'influence nuisible d'une compression quelconque ne se manifeste pas instantanément. En général, durant quelques secondes de l'instant où on a comprimé, la conductibilité du nerf reste presque la même et elle n'est modifiée que plus tard (1 minute à peu près);

3) Il n'y a pas, dans les conditions d'expérimentation que j'ai utilisées, d'augmentation d'excitabilité dans un nerf comprimé, comme Tigerstedt, Zederbaum, Ducceschi etc. l'avaient constaté ....“

Concludendo possiamo dire che gli effetti della compressione meccanica sul nervo motore del preparato neuromuscolare si manifestano in una maniera essenzialmente diversa, a seconda della rapidità con cui avviene la compressione meccanica:

1) Compressione meccanica brusca unica determina, agendo da vero stimolo, un eccitamento del nervo, per cui si ha una scossa semplice del muscolo; ripetute compressioni meccaniche brusche possono determinare ripetuti eccitamenti del nervo: tetano muscolare.

---

1) V. Ducceschi, Ueber die Wirkung engbegrenzter Nervenkompression. Pflügers Arch., Bd. 83, 1901, p. 38—72.

2) Calugareanu, Contributions à l'étude de la compression des nerfs. Journ. de Physiolog. et de Patholog. générale, T. 3, 1901, p. 393 — 404.

2) Compressione meccanica graduale sufficiente determina alterazione profonda del tratto di nervo compresso, per cui questo perde la sua conduttività, senza entrare in eccitamento.

Per ciò che riguarda le compressioni meccaniche graduali dei centri nervosi, non esistono nella letteratura ricerche analoghe a quelle fatte sul nervo. La ragione di questa lacuna deve ricercarsi nelle grandi difficoltà, che finora furono incontrate tutte le volte, che si tentò di isolare completamente l'asse cerebrospinale e di conservarlo così separato dal corpo in buono stato di sopravvivenza e per molto tempo. E pure è condizione indispensabile, per le ricerche di compressione meccanica graduale, l'isolamento completo dell'organo. Per contro, molte furono le indagini fatte sul centri nervosi col metodo delle compressioni meccaniche brusche (stimoli meccanici); ci basti ricordare quelle, in cui fu saggiata l'eccitabilità diretta della zona corticale Rolandica (per chiarire la genesi dell'epilessia Jacksoniana) e i fatti, noti in neuropatologia, di irritazione e di deficienza funzionale dei centri e delle vie nervose, sottoposti alla compressione meccanica, brusca o graduale, per emorragie o per neoformazioni intracentrali.

Bisogna convenire però che nella sindrome morbosa di questi processi cerebrali molti sono i fattori che debbono essere presi in considerazione: ed è per questo che noi, come oggetto delle nostre ricerche, abbiamo prescelto il midollo spinale di rana, il quale, per il recente metodo introdottto in fisiologia da BAGLIONI [1]), è possibile isolare completamente dal corpo, pur rimanendo integra la sua attività funzionale per un certo periodo di tempo (sino a più di due giorni, se si ha l'avvertenza di tenerlo in presenza di ossigeno libero).

Tra le ricerche sperimentali, che hanno precedute le nostre e che hanno attinenza con queste, dobbiamo rammentare specialmente le due seguenti.

La prima è di BIRGE [2]), eseguita nel laboratorio di LUDWIG. Egli pungeva con un ago sottilissimo i diversi punti del midollo spinale di rana (pars lumbalis), servendosi di un apparecchio che gli permetteva di approfondire più o meno l'ago nello spessore del midollo, e così di alterarne i diversi elementi. Gli effetti motori, che avvenivano in conseguenza di ogni puntura, erano registrati graficamente. Come effetto talora si notava una scossa unica, talora invece

---

1) BAGLIONI, La fisiologia del midollo spinale isolato. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 4, 1904.

2) E. A. BIRGE, Ueber die Reizbarkeit der motorischen Ganglienzellen des Rückenmarks. Arch. f. (Anat. u.) Physiol., 1882, p. 481—489.

lunghi tetani. Mercè una susseguente ricerca istologica si stabilivano quindi i punti lesi dall'ago nello spessore del midollo spinale. Si trovò che quando l'ago aveva punto le fibre nervose (sostanza bianca), l'effetto era stato una scossa unica, quando invece l'ago era giunto nelle grandi cellule motrici anteriori, s'erano avuti i tetani. L'Autore conclude:

„Aus der Summe meiner Beobachtungen ergibt sich, daß den großen Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks die Befähigung zukommt, durch einen kurz dauernden Anstoß, wie z. B. durch einen Nadelstich, in eine sehr dauerhafte Erregung zu geraten. Hierdurch zeichnen sie sich jedenfalls vor den aus ihnen entspringenden Nervenwurzeln aus. Voreilig wäre es jedoch, den eben abgeleiteten Schluß dahin zu erweitern, daß die großen Ganglienkörper jeden gleichwie beschaffenen Anstoß von kurzer Dauer, welcher sie trifft, als einen tetanisierenden Reiz fortzupflanzen gezwungen wären; denn die noch so rasch eingesenkte und wieder gehobene Nadelspitze hinterläßt ohne Zweifel eine Verletzung der Struktur, welche innerhalb des Ganglienkörpers ganz anders als in den Nervenröhren wirken, namentlich aber in der ersteren an und für sich als ein dauernder Reiz wirken könnte.“

La seconda ricerca è di Marchand [1]), il quale veramente non si occupò di compressioni meccaniche o stimoli meccanici del midollo spinale di rana, bensì di stimoli unici elettrici, mediante scosse di apertura e di chiusura di corrente indotta, che egli faceva agire su tutto il midollo spinale. Noi accenniamo qui a queste ricerche, perchè, come vedremo, hanno relazione colla seconda serie delle nostre. Marchand conclude:

„Es stellte sich heraus, daß es in der Tat gelingt, durch einzelne sehr starke Schließungs- und noch besser Oeffnungsschläge, die durch das Rückenmark in seiner Längsrichtung gesandt werden, einen heftigen Tetanus der vom Rückenmark aus innervierten Muskeln zu erhalten, der bis zu mehreren Minuten anhielt. Die Erscheinung bietet einige Aehnlichkeit mit dem Tetanus, den man durch mechanische Zerstörung des Rückenmarks hervorrufen kann... Ich glaube, daß man diesen Tetanus nur auf die eigentlich zentralen Apparate des Rückenmarkes beziehen kann, die ja hier direkt vom Induktionsschlag getroffen werden. (Der motorische Nerv gibt, wie schon oben bemerkt, mit diesen Reizen eine einfache Zuckung.) Derselbe würde

1) Marchand, Versuche über das Verhalten von Nervenzentren gegen äußere Reize. Pflügers Arch., Bd. 18, 1878, p. 511—543.



also gleichfalls einen Beweis dafür liefern, daß zentrale Apparate durch einen einmaligen äußerst kurz dauernden Reiz von genügender Stärke in lange anhaltende Erregung versetzt werden können, die im allgemeinen mit der Reizstärke zunimmt ..."

Questa ultima conclusione di Marchand, come osserva anche Birge nel lavoro citato, non è però giustificata dalle sue ricerche, perchè egli non ha localizzato sperimentalmente nei centri nervosi gli effetti osservati, escludendo le fibre decorrenti nel midollo e le radici spinali. Ma, ammessa pure questa sua conclusione, non si potrebbe comprendere l'altro fatto noto in fisiologia, che scosse uniche di corrente indotta di qualsiasi intensità, fatte agire su un nervo afferente o sulle radici spinali dorsali, in un midollo spinale normale, non determinano mai un tetano di lunga durata. Ciò dipende, come vedremo, dal fatto, che la proprietà in parola di trasformare un eccitamento unico, determinato da forte stimolo artificiale, non è comune a tutti gli elementi centrali del midollo spinale — come vorrebbe Marchand — bensì è esclusiva soltanto di quelli motori, come aveva tentato di dimostrare il Birge.

III. Prima serie di esperienze.

A tutti è noto, che quando si apre il canale spinale di una rana, basta il più leggiero contatto della forbice osteotoma o di un tampone di ovatta sulla sostanza midollare, perchè insorgano contrazioni tetaniche o fibrillari violente e durature in tutti i muscoli innervati dalla sezione del midollo lievemente compressa. Come anche è un fatto osservato da tutti, che, quando si distrugge — come si suole comunemente — il midollo spinale o i centri nervosi cacciando uno spillo nel canale spinale, si hanno violentissimi tetani, più o meno duraturi, di tutti i muscoli del corpo, simili in tutto ai tetani stricnici, in quantochè non sono movimenti coordinati. Essi tetani durano sempre più a lungo dello stimolo applicato.

Senza dubbio questi dati di facile osservazione furono quelli, che contribuirono maggiormente a considerare ipoteticamente tutti i centri nervosi come accumulatori di agenti liberatori di energia [Bottazzi [1]].

Sorge la questione, a quali elementi del midollo spinale é dovuta questa proprietà di trasformare stimoli unici e lievissimi (nel primo caso) in eccitamento tetanico e duraturo? Possono considerarsi la sostanza bianca (fibre nervose) e la sostanza grigia (elementi gan-

1) Fil. Bottazzi, La corrente dell'energia per gli organismi viventi. Gazzetta intern. di Medicina, Anno 7, Aprile 1905, p. 23 dell'estratto.

gliari). Della prima più precisamente si debbono considerare le radici dorsali, ventrali e i fasci nervosi spinali, della seconda gli elementi coordinatori o sensitivi (corna posteriori) e gli elementi motori [corna anteriori, gemeinsame Strecke di Sherrington[1])].

Intanto il Baglioni[2]), nelle sue varie ricerche precedenti, aveva notato il fatto, che, finchè si ottengono dal midollo spinale queste contrazioni tetaniche, si è certi, che i centri nervosi vivono ancora. Egli dice: „Il secondo mezzo sperimentale di stimolazione diretta del midollo spinale consiste nello stimolare (toccando lievemente e momentaneamente con uno specillo o un ago ottuso la sostanza nervosa) della pars lumbalis del midollo e osservare se avvengono delle contrazioni fibrillari o tetaniformi durature dei muscoli degli arti posteriori, contrazioni, cioè, che durano molto più a lungo della stimolazione: se questo è il caso allora si può concludere con ogni certezza, che i centri corrispondenti vivono e funzionano; se invece si hanno rapide contrazioni (che possono avere anche il carattere di fibrillari) che durano quanto dura lo stimolo applicato, allora si è certi, che i centri sono morti ....“ Egli aveva la prova di questa asserzione nel fatto, da lui costantemente osservato, che soltanto nel primo caso si potevano avere dei movimenti riflessi.

Queste osservazioni però dimostrano soltanto, che per l'insorgere dei tetani è condizione necessaria l'esistenza dei centri spinali: esse non ci permettono però di localizzare più esattamente la loro sede, nè di affermare qualcosa di più esatto sulla loro natura.

Per ciò che riguarda la loro natura il Baglioni stesso in un altro suo lavoro[3]) aveva emesso l'ipotesi, essere essi, analogamente ai tetani stricnici, dei tetani riflessi, dovuti, cioé, a un elevamento di eccitabilità dei meccanismi spinali coordinatori (dorsali). Questa ipotesi non corrisponde, però, come vedremo più sotto, alla realtà.

In questa nostra prima serie di ricerche noi ci siamo occupati della compressione meccanica brusca o graduale del midollo spinale isolato di rana, e abbiamo quindi cercato di localizzare più esattamente la sede centrale dei fenomeni osservati.

---

1) C. S. Sherrington, Ueber das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke. Ergebn. der Physiol., Bd. 4, Jahrg. 1905.

2) Baglioni, La fisiologia del midollo spinale isolato. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 4, 1904.

3) Baglioni, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. Arch. f. (Anat. u.) Physiol., Suppl.-Bd. 1900.

Riassumiamo brevemente i risultati delle nostre esperienze (in tutto, qualche centinaio) in ordine ai diversi problemi, che ci proponemmo di risolvere singolarmente, indicando le diverse condizioni sperimentali.

1. Compressione meccanica graduale del midollo spinale isolato di rana.

Per queste ricerche ci siamo serviti prevalentemente dell'apparecchio descritto da Ducceschi (l. c.) per la compressione del nervo. Al posto del nervo sciatico di rana si poneva il midollo spinale di rana, che a tal uopo era necessario isolare completamente dalla doccia spinale.

Tale isolamento completo del midollo spinale sino alla cauda equina rappresenta una delle operazioni tecnicamente più difficili. Però — usando tutte le cautele e specialmente aggredendo il canale vertebrale dal suo lato ventrale, invece che dal dorsale, come si suole comunemente fare — non ci fu impresa insormontabile, almeno dopo un certo numero di tentativi infruttuosi. Si può avere così un preparato spinale[1]) che presenta integri almeno i centri nervosi lombari, ossia quei centri nervosi spinali, che noi abbiamo utilizzati quasi esclusivamente nelle presenti ricerche.

Nel resto il nostro preparato spinale corrisponde perfettamente a quello descritto da Baglioni.

Se si pone un simile preparato spinale, isolato completamente, dopo averlo fatto convenientemente ristorare dal trauma operativo (a tal uopo lo si poneva in una vaschetta contenente soluzione di Ringer per gli anfibii, in cui si faceva gorgogliare ossigeno), sull'apparecchio da compressione, e si fa agire l'ansa del filo compressore su un punto del midollo spinale, osservando gli effetti nei muscoli della gamba e del piede posteriori, si ha che essi variano essenzialmente a seconda del punto del midollo spinale compresso.

a) Se la compressione graduale si fa su un punto qualsiasi della metà superiore del midollo (cioè nel tratto compreso tra i punti di emergenza del 1° al 5° o 6° paio delle radici posteriori), si può ottenere profonda alterazione sino a scomparsa della condut-

---

1) Parimente H. Winterstein riuscì di recente ad ottenere un midollo spinale completamente isolato, come egli dice nella sua comunicazione: Zur Frage der Sauerstoffspeicherung. Zentralbl. f. Physiolog., Bd. 20, 1906, No. 2.

tività del tratto compresso (studiata stimolando artificialmente la sezione midollare al disopra del punto compresso) senza che si osservi eccitamento (contrazioni) a carico dei muscoli degli arti posteriori.

b) Se la compressione graduale avviene invece su un punto qualsiasi della metà inferiore del midollo spinale (dal 5° o 6° paio al 10° delle radici posteriori), non abbiamo mai potuto osservare la mancanza di contrazioni tetaniche dei muscoli degli arti posteriori — segno evidente di eccitamento — che precedeva l'alterazione profonda di questo tratto spinale: anche quando usavamo tutte le cautele per graduare lentamente la compressione meccanica.

Qui ci troviamo quindi dinanzi a una proprietà nuova, che differenzia dal nervo periferico questo tratto del midollo spinale. Siccome anatomicamente è noto, che appunto in questo tratto spinale sono scaglionate le cellule motorie delle corna anteriori, che provvedono all'innervazione dei muscoli della gamba, potremmo forse concludere, che questa proprietà di reagire con un eccitamento più o meno duraturo alla compressione meccanica graduale caratterizzi questi elementi centrali.

2. Compressione meccanica brusca del midollo isolato di rana (stimoli meccanici unici).

Per queste ricerche ci siamo serviti di tre metodi diversi di compressione meccanica brusca: 1) Si faceva una rapida e lieve compressione colla mano sui diversi punti dell'asse cerebro-spinale, servendosi di uno spillo, di cui si era resa ottusa la punta, avendola avvolta con un sottile straterello di ovatta: le compressioni, così fatte, erano rapidissime e non lasciavano traccia di alterazioni strutturali sul punto compresso. 2) Si facevano cadere sui diversi punti del midollo spinale da una varia altezza palline di vetro di diversa grandezza: questo metodo, se permetteva di misurare esattamente la compressione fatta, aveva d'altro canto l'inconveniente di essere di difficile esecuzione, poichè molto facilmente la pallina veniva a cadere su altri punti non voluti. 3) Modificammo questo secondo metodo, costruendo un piccolo apparecchino, il quale consiste in un' assicella sottilissima di filo di ferro, la quale, sostenuta da un apposito sostegno, poggia con il suo estremo smusso inferiore sul punto del midollo spinale, che si deve comprimere: mentre il suo estremo superiore reca un piattino, su cui si facevano cadere da un altezza determinata i diversi pesi, che quindi venivano a comprimere i diversi punti del midollo spinale per via indiretta (fig. 1).

Questo apparecchino è in parte simile a quello usato da CALUGAREANU nelle sue prime esperienze (ved. fig. 1 del suo lavoro citato) della compressione graduale del nervo.

Il preparato spinale per queste ricerche fu, a seconda delle esigenze sperimentali, isolato completamente oppure no.

Anche gli effetti della compressione meccanica brusca variano essenzialmente — per ciò che riguarda lo stato funzionale dei centri lombari, che furono, lo ripetiamo, da noi quasi esclusivamente presi in considerazione — a seconda del livello in cui avviene la compressione meccanica brusca. E precisamente si osserva:

a) Se la compressione meccanica brusca (stimolo meccanico unico) comunque esercitata, avviene al di sopra del punto di emergenza del 5° o 6° paio di radici posteriori sino al cervelletto e lobi ottici, si nota sempre come effetto una contrazione unica nei muscoli degli arti posteriori, il che vuol dire, che la stimolazione determina un eccitamento unico negli elementi motori anteriori di questa sezione midollare.

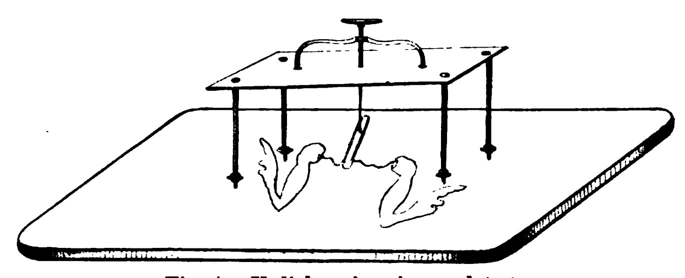


Fig. 1. Vedi la spiegazione nel testo.

b) Se invece la compressione meccanica brusca (stimolo meccanico unico) avviene nel territorio midollare, limitato in alto dal punto di emergenza del 5° o 6° paio delle radici dorsali e in basso dal principio del filum terminale, allora si nota — senza eccezione — come effetto, contrazioni tetaniche o fibrillari durature di tutti i muscoli della gamba e del piede, simili in tutto ai tetani stricnici, in quando non lasciano riconoscere alcun carattere di coordinazione, poichè evidentemente si contraggono nello stesso tempo tutti i muscoli dell'arto. Per il prevalere degli estensori, gli arti assumono posizione estensoria. (Nei ranocchi maschi, comprimendo la parte cervicale del midollo e osservando gli arti anteriori, si nota invece posizione flessoria dei medesimi, appunto perchè qui sono i flessori che predominano sugli estensori.)

La durata di questi tetani varia, 1) a seconda del punto compresso: si nota massima durata quando la compressione avviene nel territorio del rigonfiamento lombare, evidentemente perchè è in questa regione, che hanno sede gli elementi centrali motori degli arti posteriori; 2) a seconda dell'intensità dello stimolo. A questo riguardo abbiamo eseguito parecchie ricerche per stabilire il rapporto, che passa tra l'intensità dello stimolo meccanico applicato e l'eccitamento centrale. Riassumendo i nostri risultati sperimentali, possiamo dire, che partendo dalle compressioni inefficaci (vedi sotto) e salendo a quelle efficacissime, si nota un aumento nella durata dei tetani in rapporto all'aumentare dell'intensità della compressione brusca, sino però a un limite — optimum — (tetani di 70 secondi furono da noi ripetutamente osservati), sorpassato il quale coll'aumentare dell'intensità di compressione, si ha diminuzione nella durata dei tetani, sino al resultato — che a tutta prima sembra paradossale — che, usando fortissime compressioni (pungere con uno spillo, schiacciare il midollo con una pinza), si ottengono tetani di brevissima durata. La ragione di questo fenomeno in apparenza contradittorio sta nel fatto, che, usando compressioni meccaniche molto forti, si viene ad alterare profondamente gli elementi viventi, per cui non sono capaci, che per breve tempo, di trasmettere alle radici anteriori quegli eccitamenti, che si traducono in contrazioni tetaniche del muscolo.

Per illustrare quanto abbiamo affermato riproduciamo due delle nostre esperienze:

20 Maggio 1906. — Si allestisce un preparato spinale di rana e lo si sottopone all'apparecchio di compressione (fig. 1) nella sua pars lumbalis.

Dapprima si adagia un peso di 0,5 g nel piattino (compressione graduale) — non si nota alcuna contrazione negli arti posteriori. Si fa cadere lo stesso peso da 1—2 cm di altezza — immediatamente si notano tetani evidentissimi e duraturi.

21 Maggio 1906. — Preparato e apparecchio come sopra.

Si adagiano lentamente parecchi pesi sino a 0,5 g — senza alcun resultato.

Si fa cadere quindi il peso di 0,5 g dall'altezza di 1 cm — si notano immediatamente dei tetani duraturi.

In seguito, adagiando anche il peso di 0,2 g si ottengono movimenti fibrillari.

Il peso di 0,2 g che cade dall'altezza di 4 cm determina violentissimi tetani.

3. Localizzazione degli elementi centrali, a cui si devono i tetani in conseguenza di stimolo meccanico unico dei centri nervosi.

Ci rimaneva di stabilire sperimentalmente quali sono gli elementi centrali, a cui son dovuti precisamente gli effetti da noi osservati. In questa ricerca di localizzazione abbiamo seguito il metodo di escludere mano mano i diversi elementi costituenti del midollo, per vedere quali sieno veramente gli elementi indispensabili per ottenere i tetani duraturi descritti.

Già il fatto però, che essi tetani insorgono esclusivamente e soltanto in quei muscoli del corpo, che sono innervati dai nervi motori, che emergono precisamente dal tratto del midolle spinale compresso, dove appunto giaciono gli elementi centrali motori corrispondenti (corna anteriori), non si può spiegare altrimenti, che ammettendo essere appunto una proprietà specifica di questi elementi motori (corna anteriori) il reagire con un eccitamento tetanico allo stimolo meccanico unico.

Però a questa conclusione si può opporre l'obiezione, che possono ugualmente essere prese in considerazione le radici ventrali corrispondenti, le quali non possono venire eliminate dalla detta argomentazione.

Per risolvere il problema della localizzazione noi abbiamo eseguito perció le seguenti esperienze:

1) La recisione di tutte le radici dorsali. Non impedisce punto le contrazioni tetaniche durature, che si manifestano in seguito a stimoli meccanici unici. Quindi la natura di questi tetani non è riflessa, come ammise il Baglioni e come è il caso invece per i tetani stricnici ecc. Però fu notato da noi, che in seguito alla recisione di tutte le radici dorsali questi tetani hanno una durata relativamente minore.

2) Per escludere l'influenza delle radici ventrali, isolammo completamente un midollo spinale di rana, così da mettere a nudo anche la faccia ventrale del medesimo. Si immerse quindi tutto il preparato in soluzione di Ringer, ossigenata. Con un fine spillo dalla punta smussata comprimemmo quindi momentaneamente la sostanza midollare non ricoperta dalle radici ventrali (per es. in corrispondenza del solco anteriore), in modo da risparmiare queste ultime da qualsiasi minimo tocco. Notammo, come anche in questo modo le compressioni meccaniche uniche determinavano senza eccezioni i soliti tetani duraturi, che per nulla differivano dai preceden-

temente descritti. Analoghi resultati si ebbero comprimendo bruscamente la superficie midollare posteriore (risparmiando le radici dorsali) o laterale della pars lumbalis.

Gli elementi centrali sensitivi (cellule delle corna posteriori ecc.) non possono essere prese in considerazione come sede dei fenomeni, da noi osservati, perchè si sa, che se si aumenta l'eccitabilità dissimilatoria dei medesimi (come avviene per es. per avvelenamento da stricnina), non si hanno soltanto contrazioni dei muscoli, che vengono innervati dalle cellule anteriori della stessa sezione del midollo, sottoposta all'influenza dell'agente stimolatore, bensì di tutti i muscoli del corpo, le cui cellule anteriori spinali sono in rapporto colle cellule eccitate delle corna posteriori. Nel caso nostro quindi, si dovrebbero avere tetani, comprimendo o stimolando la pars lumbalis, non solo dei muscoli degli arti posteriori, bensì anche di quelli degli anteriori, le cui cellule motrici spinali sono connesse per le vie intraspinali, come si sa, cogli elementi sensitivi della pars lumbalis: il che, come abbiamo visto, non avviene mai.

In base a tutti questi dati sperimentali ci sembra quindi di poter concludere con sicurezza, che le contrazioni tetaniche o fibrillari durature per compressione meccanica brusca (stimoli meccanici unici) del midollo spinale rappresentano una proprietà specifica (di reazione a questi stimoli) degli elementi motori (grandi cellule delle corna anteriori) del midollo spinale.

IV. Seconda serie di esperienze.

Stimoli unici momentanei di correnti indotte di apertura e chiusura.

In questa seconda serie di esperienze ci siamo proposti di vedere, se la detta proprietà degli elementi motori del midollo spinale di reagire con una serie di eccitamenti allo stimolo unico per compressione meccanica fosse specifica anche in rapporto alla qualità dello stimolo. Con altre parole, ci siamo proposti di risolvere la questione, se questi elementi motori reagiscono egualmente con uno stato di eccitamento duraturo a stimoli unici di altra specie, e precisamente a stimoli elettrici, dati da una corrente indotta di apertura o chiusura, la quale, come è noto, è di brevissima durata.

I risultati delle nostre esperienze ci permettono di concludere, che anche a stimoli unici di correnti indotte di apertura o chiusura — purchè sieno di intensità sufficiente — gli elementi motori spi-

nali reagiscono con tetani talora lunghissimi. Noi abbiamo visto, infatti, quanto segue.

1) Si portano gli elettrodi metallici — prolungati per un brevissimo tratto da due fili di cotone imbevuti di soluzione fisiologica di RINGER per impedire il contatto diretto dei fili metallici colla sostanza nervosa e derivanti dal circuito secondario di una slitta induttore di DU BOIS REYMOND animata da un accumulatore — in diretto contatto colla superficie superiore del taglio del midollo spinale al disotto del bulbo. A tal uopo ci serviamo prevalentemente della così detta stimolazione unipolare, ponendo a contatto diretto colla sostanza nervosa solo uno degli elettrodi, mentre si adagia l'altro sui tessuti adiacenti. Aprendo o chiudendo il circuito primario si nota ad ogni apertura o chiusura di sufficiente intensità una scossa unica negli arti posteriori, la quale aumenta d'intensità, ma non varia di natura, restando unica, anche quando si aumenta al massimo l'intensità dello stimolo, sovrapponendo l'un rocchetto all'altro.

2) Se si porta il medesimo stimolo sulla pars lumbalis — seguendo lo stesso metodo di stimolazioni — si nota invece, che a una data intensità di stimolo, specialmente dopo un colpo di corrente indotta di apertura si manifestano tetani violentissimi e duraturi nei muscoli degli arti posteriori.

Nella tavola annessa presentiamo i tracciati ottenuti in queste esperienze (fig. 2 e 3 della tavola) e per confronto presentiamo anche i tracciati ottenuti applicando gli stimoli meccanici (fig. 1 della tavola). Non è necessario qui aggiungere ulteriori schiarimenti, essendo essi tracciati di per sè eloquentissimi.

3) Gli stessi tetani si ottengono anche, quando vengono recise tutte le radici dorsali.

V. Conclusione.

Gli elementi motori spinali (grandi cellule delle corna anteriori) hanno la proprietà specifica di reagire con eccitamenti duraturi (tetani e contrazioni fibrillari) a stimoli unici momentanei (meccanici od elettrici) applicati direttamente e di sufficiente intensità.

Spiegazioni della tavola annessa.

Tavola 21.

Fig. 1. Tracciato del gastrocnemio destro di una esculenta (♂). Midollo spinale aperto dorsalmente e reciso al disotto del bulbo. Stimolazioni meccaniche uniche (spillo con punta avvolta da ovatta): le due prime (non figurano) sulla pars

thoracalis determinano una lievissima contrazione — l'ultima sulla pars lumbalis (↑) determina il lungo tetano del presente tracciato. Durata totale del tetano: circa 30 sec.

Fig. 2. Tracciato del gastrocnemio di altra esculenta: midollo, come sopra. Stimolazioni elettriche uniche da corrente indotta per colpi di chiusura (*c*) e apertura (*a*) sulla pars lumbalis. Distanza dei due rocchetti: da 30 mm. a 0 mm. A 0 cm. si hanno contrazioni uniche, finchè diminuita la resistenza degli elettrodi si ottiene un tetano lunghissimo (uguale a tre giri del tamburo: *1*, *2*, *3*, della durata totale di 130 secondi). Cessato l'eccitamento si applicano stimoli meccanici unici (↑, ↑), che determinano brevi tetani (che non figurano nella loro lunghezza, perchè il tamburo era fermo). *P* = principio, ↕ = fine del tracciato.

Fig. 3. Tracciati del gastrocnemio di altra esculenta: midollo, come sopra. Stimolazioni elettriche uniche di chiusura (*c*) e apertura (*a*) sulla pars lumbalis (fig. 3a e 3b) e thoracalis (fig. 3c): distanza dei due rocchetti: da 30 a 0 mm.

Tutti i tracciati si leggono da sinistra a destra: sono un po' impiccoliti. Temperatura ambiente 17° C.

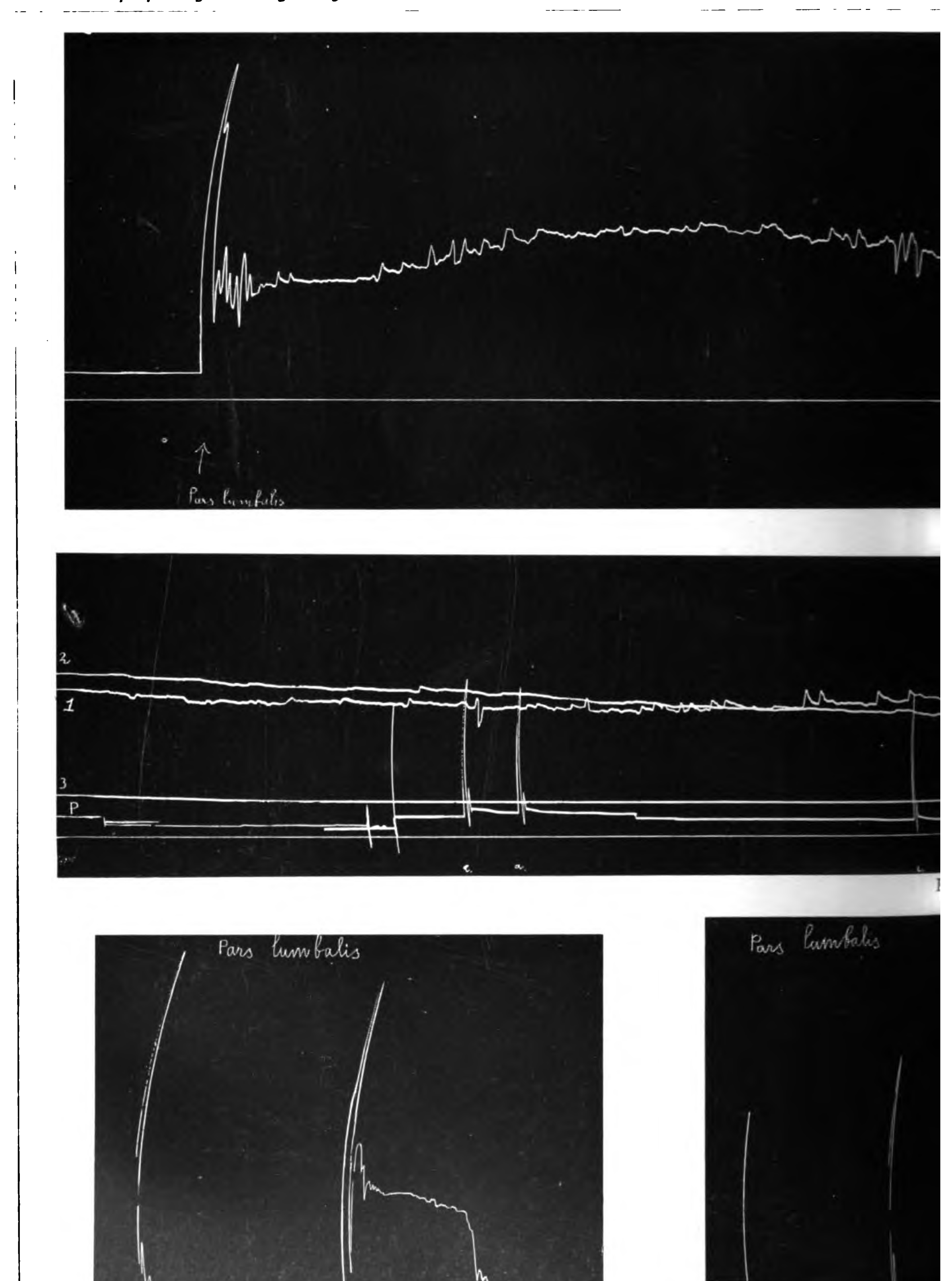


Fig. 3a.

Verlag von Gust

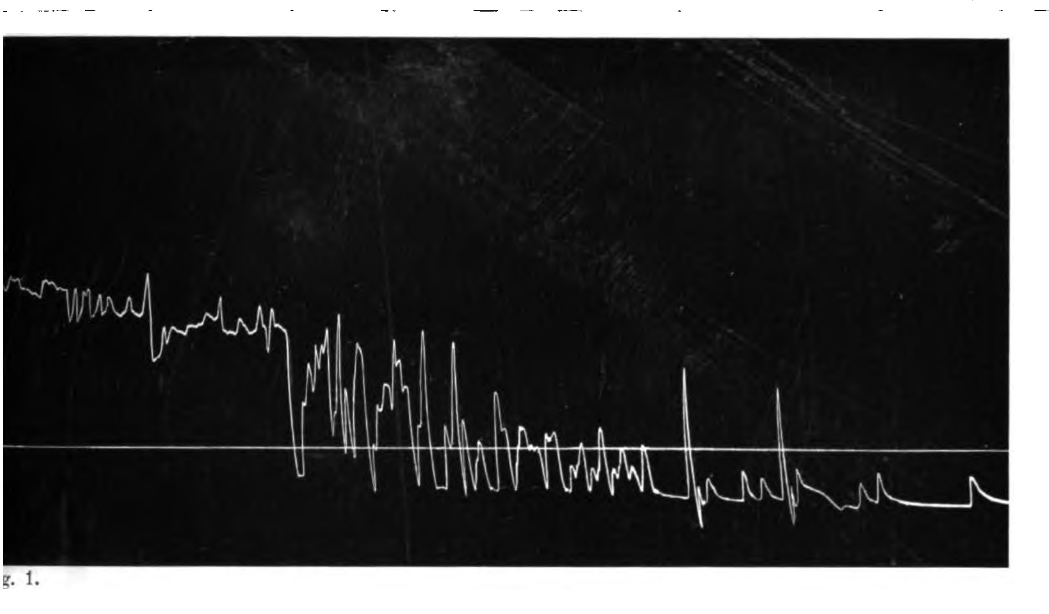


Fig. 1.

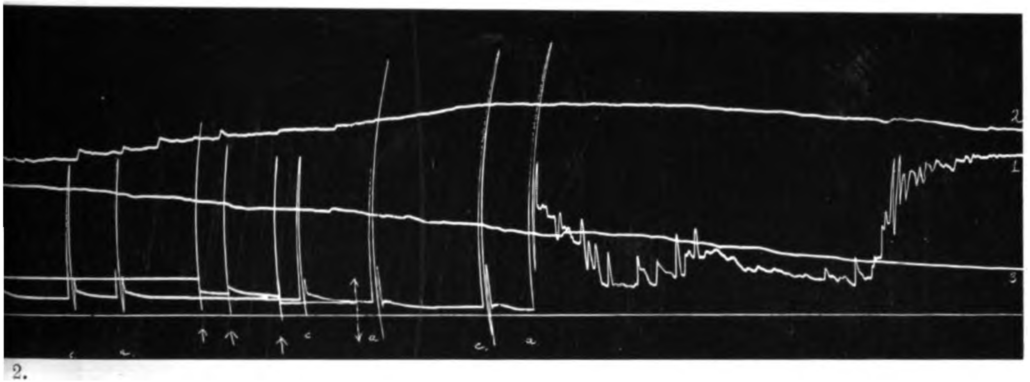


Fig. 2.

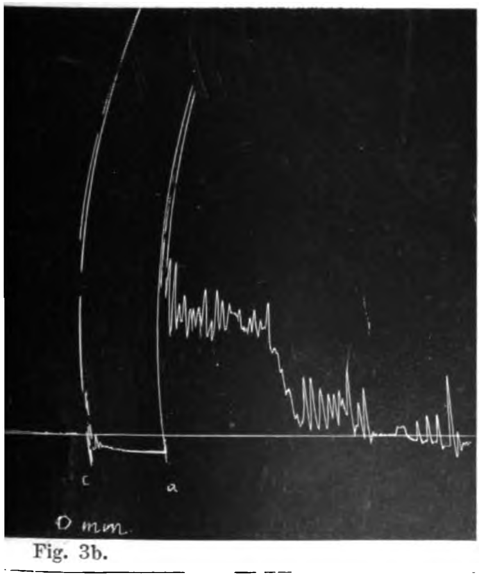


Fig. 3b.



Fig. 3c.

Fischer in Jena.

Beiträge zur allgemeinen Physiologie des Herzens.

II.

L'azione fisiologica dell'urea sul cuore dei vertebrati.

Di S. Baglioni e G. Federico.

(Dall'Istituto Fisiologico della R. Università di Napoli.)

Con una tavola.

(Der Redaktion zugegangen am 5. August 1906.)

I. Scopo e piano delle ricerche.

Il punto di partenza delle nostre ricerche fu di vedere sperimentalmente se l'azione dell'urea, dimostrata dal Baglioni [1]) sul cuore isolato dei selaci, si estendesse anche al cuore isolato dei vertebrati superiori. Lo studio di questa possibile azione dell'urea nell'organismo dei vertebrati si presenta anche di una particolare importanza, poichè è noto rappresentare l'urea il prodotto principale ultimo del ricambio materiale azotato di questi animali, destinato normalmente ad essere eliminato per la via dei reni. Ed è questa la ragione appunto, per cui, specialmente dopo le classiche ricerche del Bouchard sulla tossicità della urina, parecchi furono i ricercatori che si proposero di stabilire sperimentalmente l'azione fisiologica dell'urea sull'organismo animale, giungendo, come vedremo, a risultati, che collimano perfettamente con quelli da noi ottenuti nelle presenti ricerche, le quali ebbero, come abbiamo detto, un punto di partenza affatto diverso.

Per le nostre ricerche sciegliemmo il cuore isolato del Bufo vulgaris, che ordinariamente è di dimensioni maggiori di quelle delle comuni rane di laboratorio. Lo si isolava dal corpo, dopo aver contato il numero delle sue pulsazioni in situ e legato lo sbocco delle vene cave. Una piccola cannula di vetro veniva introdotta

1) S. Baglioni, Beiträge zur allgemeinen Physiologie des Herzens. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 6, Heft 1, p. 71—98.

nell'aorta comune e quindi, forzando le valvole semilunari, la si spingeva nell'interno del cavo ventricolare. Questa cannula veniva riempita sino a una determinata altezza (che era sempre eguale per lo stesso cuore) di soluzione fisiologica o delle altre soluzioni contenenti urea. Il cuore, pulsando, veniva a ricacciare nella cannula durante il suo vuotamento sistolico ventricolare parte del liquido, che nella successiva dilatazione diastolica discendeva di nuovo nel cavo ventricolare. In un'ultima serie di esperienze abbiamo preferito lasciare nella cannula una determinata quantità di sangue dello stesso animale. I movimenti cardiaci venivano graficamente raccolti su un cilindro ruotante, ricoperto di carta affumicata, per mezzo di una leva isotonica collegata alla punta del cuore per un filo.

Il cuore così preparato veniva fissato adeguatamente per mezzo di una pinza, che stringeva la cannula aortica, al disopra della leva scrivente: restava così in diretto contatto con l'aria esterna ed era capace di funzionare normalmente per parecchie ore di seguito, usando e rinnovando di quando in quando la soluzione fisiologica.

La soluzione fisiologica da noi usata risultava composta di gr. 8 di NaCl puro in un litro di acqua potabile che, come è noto, contiene tracce di sali di calcio necessarie, secondo le ricerche di Ringer, per mantenere possibilmente integra l'attività cardiaca. L'urea da noi usata per queste esperienze era un composto chimico puro cristallizzato fornito dalla Casa Merck, garantito privo di acido solforico e le cui soluzioni si presentavano neutre alla carta di tornasole. Essa fu usata in soluzioni di diversa concentrazione, da 0,3 al 2 e più per %. in soluzione fisiologica o in acqua potabile o distillata. Mediante distinte pipette si allontanava e sostituiva ciascuna soluzione all'altra, usando la massima cautela e rinnovando parecchie volte lo stesso liquido, per essere certi di avere allontanato possibilmente ogni traccia del liquido precedente. Le soluzioni contenenti urea erano sempre preparate di fresco e ne veniva sempre saggiata la reazione, poichè, come è noto, vanno soggette rapidamente alla fermentazione ammoniacale.

Le presenti ricerche furono eseguite principalmente nella primavera dell'anno 1906 (Marzo-Aprile-Maggio-Giugno) quando la temperatura dell'ambiente oscillava fra i 14° e i 20° gradi Celsius.

II. Esperimenti e loro resultati.

a) Esperimenti nostri.

Per le ricerche precedenti di altri Autori, che si occuparono in così grande numero di stabilire le condizioni esterne sperimentali necessarie

perchè il cuore isolato degli anfibi possa sopravvivere, conservando la sua attività pressoché normale per un tempo relativamente assai lungo, si sa che: 1) il cuore può continuare nella sua attività normale in presenza d'una soluzione fisiologica contenente in quantità e qualità gli stessi sali presenti nel plasma, senza che sia necessario aggiungere sostanze organiche nutritizie; 2) è indispensabile la presenza di una data quantità d'ossigeno libero nella soluzione.

Noi abbiamo potuto confermare nelle presenti ricerche pienamente questi dati di fatto potendo mantenere in vita il cuore di Bufo vulgaris, per parecchie ore, avendo l'avvertenza di rinnovare spesso la soluzione fisiologica da noi usata. L'ossigeno dell'aria, con cui il cuore era in diretto rapporto e l'ossigeno sciolto nella soluzione fisiologica, s'è mostrato sufficiente per l'attività cardiaca. Talora abbiamo fatto gorgogliare, in ricerche di controllo, dell'ossigeno puro nelle soluzioni ch'erano in diretto rapporto col cuore: abbiamo notato in questi casi un aumento nell'energia di contrazione e nella frequenza dei battiti cardiaci; ciò può dipendere dall'azione benefica dell'ossigeno, come anche dall'allontanamento d'anidride carbonica, che tende ad accumularsi nella soluzione, dopo essersi sviluppata dai processi chimici del ricambio materiale delle cellule cardiache. Si ottenne in fatti lo stesso benefico effetto, rinnovando la soluzione fisiologica restata in contatto del cuore per lungo tempo, come risulta dalle seguenti esperienze, riferite per esteso dai nostri protocolli di ricerca.

Perciò che riguarda l'azione specifica dell'urea, noi trovammo che, nelle diverse quantità da noi usate, essa si manifesta sempre nello stesso modo, essendo le differenze da noi osservate di grado e non di qualità, in rapporto con la quantità dell'urea usata. Il complesso dei cangiamenti da essa determinati sull'attività cardiaca si può infatti definire come segue: 1) Aumento nell'energia e nella durata sistolica, per cui la curva del cardiogramma diventa più ampia, rendendosi l'apice molto più ottuso di quello del cardiogramma normale. 2) Di pari passo si nota una diminuzione nella frequenza del ritmo cardiaco. 3) Come conseguenza estrema dei cangiamenti accennati si può avere, usando forti dosi di urea, un arresto del ritmo cardiaco in uno stato di semicontrazione o rilasciamento totale (arresto diastolico) del muscolo cardiaco. 4) Abbiamo talora notato uno speciale adattamento del muscolo cardiaco a questa azione dell'urea, per cui il cuore, dopo essersi arrestato, tornava di per sè spontaneamente, dopo un certo tempo, a presentare il suo ritmo più o meno modificato di sistole e di diastole, pur rimanendo

sempre in presenza della stessa soluzione contenente urea. 5) Una riprova di questo speciale adattamento del cuore all'azione dell'urea l'abbiamo nell'altro fatto, pure da noi osservato, che una determinata soluzione contenente urea, che fu capace in un primo tempo di manifestare molto chiaramente la sua azione sul cuore, p. es. determinando arresto, posta una seconda volta in contatto col cuore, dopo averlo fatto riavere con una soluzione fisiologica priva di urea, si manifestava molto meno efficace.

Gli effetti da noi osservati sul cuore isolato di Bufo vulgaris, ponendolo in presenza d'una soluzione contenente urea, non possono però essere senza altro ascritti ad un'azione specifica dell'urea, poichè è chiaro, che, aggiungendo urea alla soluzione fisiologica, si viene con ciò a variare la concentrazione molecolare della soluzione stessa, tanto più avendo l'urea un peso molecolare relativamente basso (60). Quindi sorge la questione se gli effetti da noi osservati, in seguito all'aggiunta d'urea, fossero piuttosto dovuti al fatto che la soluzione diventava ipertonica. Questa è stata la ragione, per cui abbiamo istituite esperienze di controllo, sia con soluzioni di urea in acqua distillata o in acqua condotta (1 o 2 %), sia con soluzioni ipertoniche di NaCl (1 o 2 %) senza o con aggiunta di urea, sia infine con soluzioni fisiologiche di NaCl con aggiunta di una sostanza indifferente (saccarosio puro cristallizzato Merck), nella quantità di 2 %.

I risultati forniti da queste esperienze di controllo conducono, come vedremo, ad ammettere che gli effetti da noi osservati sull'attività del cuore isolato per l'azione di soluzioni contenenti urea siano dovute piuttosto ad una azione specifica di questa sostanza.

Riportiamo qui nelle righe seguenti il risultato di alcune delle esperienze, che ci sembrano più decisive e concludenti.

Esperienza III. 14 Marzo 1906. Bufo vulgaris.

Ore 10^{25} Pulsazioni cardiache a torace illeso: 28 al minuto.

Ore 10^{30} Pulsazioni cardiache dopo apertura toracica: 30 al minuto.

Ore 10^{35} Pulsazioni cardiache in situ a pericardio aperto: 28 al minuto.

Ore 10^{40} S'isola il cuore e lo si lega alla cannula aortica che si empie di soluzione fisiologica. Pulsazioni 20 al minuto.

Ore 10^{45} Si rinnova la soluzione fisiologica. Pulsazioni 20.

Ore 10^{50} Come sopra.

Ore 10^{55} Si aspira la soluzione fisiologica e si sostituisce una eguale quantità di soluzione fisiologica contenente urea all'1 su 800.

Pulsazioni 14. I cardiogrammi presentano modificazioni speciali in

quanto che il loro apice si mostra più appianato, il che vuol dire prolungamento della fase sistolica.

Ore 11 Si rinnova la soluzione d'urea. Pulsazioni 14.

Ore 11^{5} Come sopra.

Ore 11^{10} Si allontana la soluzione contenente urea e si sostituisce colla soluzione fisiologica. Pulsazioni 14.

. . . .

Ore 11^{30} Si pone soluzione fisiologica contenente urea all' 1 %. Pulsazioni 9. Il muscolo cardiaco trovasi in uno stato di semicontrazione. Il cardiogramma mostra ancora più accentuati i cangiamenti dovuti all' urea.

Ore 11^{35} S'allontana la soluzione precedente e si sostituisce con un'altra quantità d'una soluzione d'urea al 1 % in acqua distillata. Segue immediato arresto sistolico del ventricolo.

Ore 11^{40} S'allontana la soluzione precedente sostituendola colla soluzione fisiologica che si rinnova per circa 10 volte di seguito. Il cuore torna a pulsare. Pulsazioni 10.

Ore 11^{50} S'allontana la detta soluzione fisiologica sostituendola con acqua distillata. Segue immediato arresto sistolico.

Ore 11^{55} Si sostituisce con soluzione fisiologica. Il cuore torna a pulsare. Pulsazioni 8.

Ore 12 Si sostituisce con una soluzione fisiologica contenente urea all' 1 %. Il cardiogramma mostra prolungamento molto manifesto della fase sistolica.

. . . .

Ore 12^{25} Dopo aver sostituito la soluzione contenente urea con soluzione fisiologica si sostituisce quest'ultima con eguale quantità di acqua potabile. Segue immediato arresto sistolico [1]).

Esperienza IX. 25 Aprile 1906.

Ore 11^{20} Pulsazioni cardiache a torace illeso: 30 al minuto.

Ore 11^{25} Pulsazioni cardiache dopo apertura toracica: 32 al minuto.

Ore 11^{30} Pulsazioni cardiache in situ a pericardio aperto: 30 al minuto.

Ore 11^{35} Si empie la cannula aortica di soluzione fisiologica che si rinnova per tre volte. Pulsazioni 32.

Ore 11^{40} Si sostituisce con una soluzione di NaCl al 2 % in acqua condotta che si rinnova per due volte. Il ritmo cardiaco va diminuendo di frequenza e di intensità delle singole sistoli sino a che dopo 10 minuti si ha arresto diastolico.

Ore 11^{50} Si sostituisce la precedente con una eguale quantità di soluzione fisiologica che si rinnova per due volte. Il cuore torna a pulsare. Pulsazioni 14.

---

1) Oltre gli effetti dovuti all'urea in soluzioni di NaCl notammo, dunque, che soluzioni di urea — prive di NaCl — determinano immediato arresto sistolico, dovuto però unicamente alla mancanza di NaCl, perchè lo si ottiene perfettamente uguale usando acqua distillata o potabile. L'urea non è quindi in grado di sostituire NaCl.

Ore 12^{15} Si sostituisce la soluzione precedente con un'altra fisiologica contenente urea all'1 % che si rinnova per due volte. Segue immediato arresto del cuore. Però esso torna a pulsare spontaneamente dopo pochi minuti pur rimanendo la stessa soluzione nella cannula aortica e nella cavità ventricolare.

Ore 12^{30} Si sostituisce con soluzione fisiologica che si rinnova per tre volte. Pulsazioni 12.

Ore 12^{40} Si sostituisce con una soluzione contenente NaCl al 2 % ed urea all'1 %. Il tono cardiaco è evidentemente aumentato. Però il ritmo perdura per più di 30 minuti. Pulsazioni 10.

Ore 13^{10} Si sostituisce con una soluzione di NaCl al 2 %. Dopo 10 minuti si ha arresto in diastole.

Esperienza XIII. 27 Aprile 1906.

Ore 11^{50} Pulsazioni cardiache a torace illeso: 28 al minuto.

Ore 11^{55} Pulsazioni cardiache dopo apertura toracica: 30 al minuto.

Ore 12 Pulsazioni cardiache in situ a pericardio aperto: 28 al minuto.

Ore 12^{5} La cannula aortica si riempie di soluzione fisiologica. Pulsazioni 28.

Ore 12^{10} Si sostituisce con una eguale quantità di soluzione fisiologica contenente saccarosio al 2 %, che si rinnova parecchie volte per 40 minuti di seguito, senza notare cangiamenti di sorta, nè nella frequenza, nè nella intensità delle singole sistoli cardiache. Pulsazioni 28.

Ore 12^{50} Si sostituisce con una soluzione fisiologica contenente urea al 0,5 %. Diminuzione nella frequenza del ritmo cardiaco. Manifesto prolungameno delle singole fasi sistoliche.

Ore 12^{55} Si rinnova la precedente soluzione contenente urea. Pulsazioni 20. Le singole sistoli si prolungano di più.

Ore 13^{10} Si sostituisce con una soluzione fisiologica contenente urea all'1 %. Segue immediato arresto del ritmo cardiaco.

Ore 13^{15} Si sostituisce con soluzione fisiologica. Il cuore torna a pulsare con un ritmo lentissimo. Il cardiogramma presenta in un modo marcatissimo i cangiamenti dovuti all'azione dell'urea. (Sistole enormemente alta e prolungata.) (Cfr. fig. 1a e 1b della tavola annessa.)

E finalmente aggiungiamo ancora due esperienze fatte allo scopo di stabilire sperimentalmente l'azione fisiologica dell'urea, seguendo un metodo d'indagini un po' diverso da quello usato sin qui. Mossi dall'osservazione, che *nessuna* soluzione fisiologica — anche quando viene artificialmente ossigenata — è in grado di sostituire completamente il sangue, in modo che l'attività cardiaca sia e si mantenga *perfettamente e per ogni riguardo regolare*, abbiamo in questa seconda serie di esperienze, anche per avvicinarci il più possibile alle condizioni normali del cuore nell'organismo, lasciato pulsare il cuore in presenza del suo proprio sangue. A tal uopo dopo aver messo a nudo l'organo, s'introduceva la cannula al solito nel cavo ventricolare per l'aorta e le valvole semilunari: prima di legare le vene cave si attendeva, però, un po' di tempo, sinchè la cannula si fosse riempita di sangue sino alla

sua metà (circa 1 cmc di sangue). Un tal cuore isolato di Bufo vulgaris è capace di pulsare per molto tempo colla massima regolarità di ritmo e di ampiezza delle singole fasi in presenza della medesima quantità di sangue, che, come si sa, non coagula, perchè a contatto dell' endotelio vivente del cuore.

Nella prima di queste esperienze (fig. 2 della tavola) dopo mezz' ora di attività normale del cuore, si fece cadere (*a*) nel sangue un piccolissimo cristallo di urea: come effetto immediato si nota un aumento nell' altezza delle singole sistoli, a cui tien dietro come effetto secondario una diminuzione nell' ampiezza sia della fase sistolica che della fase diastolica: a cui sussegue lentamente il ritorno al ritmo primitivo. Dopo 5 minuti si ripete l' esperimento (*b*) con analoghi resultati, che questa volta però sono meno evidenti. In *d* si fa cadere — sempre nello stesso sangue — un cristallino di saccarosio, senza nessun effetto apprezzabile. Si fa cadere quindi un cristallino di NaCl, si nota come effetto immediato una diminuzione nell' altezza delle singole fasi sistoliche, a cui sussegue immediatamente leggiero aumento nell' ampiezza delle singole fasi dell' attività cardiaca. Poi si ripete l' esperimento facendo cadere più cristallini di NaCl: si nota immediata diminuzione delle fasi sistoliche, a cui sussegue un leggiero aumento nelle medesime, con forte diminuzione nell' ampiezza della fase diastolica, per cui il ritmo cardiaco viene alterato profondamente: le singole fasi sono enormemente limitate e avvengono su una linea molto più elevata (aumento del tono cardiaco, contrattura). (Non figura nella tavola, perché omesso.)

La seconda di queste esperienze (fig. 3 della tavola) rappresenta la prova di controllo della precedente. Per potere meglio quantitativamente confrontare l' azione del NaCl e dell' urea, ci siamo serviti di soluzioni normali di queste sostanze (5,85 $^0/_0$ NaCl e 6 $^0/_0$ urea), di cui si aggiungeva al sangue 0,1 cmc (circa due gocce) per ogni volta. In *a* (che non figura nel tratto del tracciato riprodotto) e *b* si fa cadere 0,1 cmc alla volta di soluzione di NaCl: come effetto si nota presso che nessun cangiamento nel ritmo cardiaco, tranne forse un lievissimo aumento nelle singole fasi sistoliche. In *c* viene poi fatto cadere 0,1 cmc della soluzione di urea: è evidente l' aumento delle singole fasi sistoliche, accompagnato per un certo tempo da rallentamento del ritmo.

Dalle esperienze qui sopra riportate e da molte altre, che omettiamo per brevità, eseguite con analoghi risultati, ci sembra poter concludere, che l' azione esercitata dall' urea sul cuore isolato degli anfibi sia dovuta ad una proprietà specifica di questa sostanza chimica e non al fatto del cangiamento di concentrazione molecolare, determinato dalla sua aggiunta alla soluzione fisiologica.

In tutte le nostre esperienze noi abbiamo visto infatti concordemente, che in seguito all' aggiunta di urea — comunque fatta — si manifestano immediatamente cangiamenti nell' attività cardiaca ben definiti e distinti, che sono essenzialmente diversi da quelli

che si notano, se si altera la concentrazione molecolare del liquido con altre sostanze (NaCl o saccarosio).

a) I cangiamenti immediati dell'attività cardiaca dovuti all'azione dell'urea si possono riassumere: 1) in un aumento nell'altezza della fase sistolica, 2) in un aumento nella durata della stessa fase sistolica (effetti inotropi), 3) in un rallentamento del ritmo (effetto cronotropo). Queste alterazioni nell'attività cardiaca si possono tutte spiegare — in base ai fatti noti della fisiologia generale del cuore — ammettendo, che l'urea agisca come una sostanza chimica, che elevi l'eccitabilità dissimilatoria della sostanza vivente contrattile cardiaca.

b) A questi cangiamenti dell'attività cardiaca può susseguire arresto del ritmo cardiaco, che per lo più, secondo le nostre ricerche, avviene in fase diastolica o semidiastolica, dovuto probabilmente all'esaurimento o affaticamento, conseguenza naturale dell'iperattività cardiaca determinata dall'urea in primo tempo.

c) L'azione eccitante (stimolante) propria dell'urea si manifesta anche sperimentando in cuori, che in seguito a qualche azione nociva (che non abbia alterata profondamente la funzione cardiaca, per es. la prolungata azione di soluzioni isotoniche di NaCl) si siano da poco arrestati nel loro ritmo spontaneo normale, pur conservando l'eccitabilità diretta agli stimoli artificiali; si nota infatti, che aggiungendo urea al liquido, che li bagna, ricominciano a pulsare spontaneamente per un tempo più o meno lungo.

b) Esperimenti altrui.

In principio abbiamo accennato, che già alcuni fisiologi prima di noi, partendo da un punto diverso, si proposero di stabilire l'azione fisiologica dell'urea sul cuore dei vertebrati superiori. Di queste ricerche precedenti alle nostre qui vogliamo accennare innanzi tutto a quelle di A. Cavazzani e Chiaruttini [1]). Il Cavazzani dopo essersi occupato in altri lavori dell'azione dell'urea sui vasi sanguigni e reni volle vedere, se l'urea avesse effettivamente anche sul cuore una qualche azione diretta. Questo problema, egli dice, non potevasi risolvere con esperimenti sopra animali a sangue caldo. Perciò abbiamo sperimentato sul cuore della rana. A tal fine si legava il cuore alla sua base nel momento della diastole, in modo

1) A. Cavazzani ed E. Chiaruttini, Ulteriore contributo intorno all'azione dell'urea sull'apparecchio circolatorio. Archivio per le Scienze mediche, Vol. 16, 1892, p. 345—349.

di conservarlo pieno del proprio sangue e lo si portava fra le due branche della pinza cardiografica di MAREY, la quale scriveva le pulsazioni sopra un cilindro rotante. Chiuso così il cuore nella pinza, lo si immergeva per metà circa in una vaschetta di soluzione fisiologica di cloruro sodico, in maniera che fosse continuamente umettato dal liquido, che saliva per capillarità fra le branche della pinza, e che nello stesso tempo fosse a contatto diretto coll'ossigeno dell'aria. Si otteneva dapprima il tracciato normale, e, quando si era raggiunta una completa uniformità nell'altezza delle singole sistoli, si sostituiva alla prima vaschetta, una seconda, contenente la soluzione fisiologica addizionata di urea (3 %).

„Abbiamo così constatato in una maniera sicura che l'urea ha un'azione eccitante sul cuore. Sotto l'azione dell'urea la curva cardiografica diventa più rapida, tanto che l'angolo ch'essa fa coll'orizzontale si fa meno ottuso. Contemporaneamente diminuisce alquanto la frequenza delle pulsazioni."

Dal tracciato, che questi autori pubblicano nel loro lavoro, appare molto evidentemente l'altro fatto, da noi constatato ma da essi non messo in rilievo, mentre ci sembra il più importante e cioè che in conseguenza dell'azione dell'urea la fase sistolica si prolunga quasi del doppio del normale, trasformandosi l'apice del cardiogramma in un plateau più o meno esteso.

„L'azione eccitante dell'urea, concludono gli autori, sul cuore si manifesta principalmente rinforzando l'energia della sistole." — Essi osservarono anche che cuori, spossati per un lungo soggiorno in soluzione fisiologica, tornavano a battere, posti in una soluzione contenente urea.

Più recentemente V. LUSINI e C. CABIBBE [1]) si occuparono dell'azione biologica dell'urea, metilurea, e tiourea. Per ciò che riguarda l'urea studiarono sommariamente la sua azione generale sulle rane e sui conigli, quindi la sua azione sul cuore di rana: 1) scoperto in situ; 2) cuore isolato (su un vetro d'orologio a cui aggiungevano una soluzione contenente urea); 3) sul cuore isolato di rana facendo circolazioni artificiali (servendosi dell'apparecchio di ROY e usando un siero artificiale della seguente composizione: $^1/_3$ siero di vitello e $^2/_3$ soluzione di GAULE [NaCl 6 ‰ e NaOH 0,05 ‰]). A questo siero aggiungevano urea nella proporzione di gr. 1, 2, 4 per ‰. Essi concludono: „risulta adunque da queste e altre esperienze

1) V. LUSINI e C. CABIBBE, Sull'azione biologica dell'urea, metilurea, tiourea. Atti R. Accad. Fisiocritici di Siena, Serie 4, Vol. 11, 1899, p. 23—50.

praticate anche con soluzioni più forti, che l'urea agisce sue cuore eccitandolo e dando così un aumento dell'energia delle contrazioni, le quali perciò divengono meno frequenti; dopo un tempo relativamente lungo, ma che sta in rapporto con la quantità d'urea circolante, il cuore viene paralizzato e si arresta in diastole, come per effetto di dosi troppo forti l'arresto può avvenire anche in sistole.“ Nessun tracciato correda questa nota, che d'altra parte è deficiente anche di una descrizione più esatta e dettagliata dei fenomeni osservati, forse perchè il compito dei due autori era piuttosto quello di studiare comparativamente l'azione fisiologica dell'urea e dei suoi due derivati, metilurea e tiourea.

In un tempo ancora più recente e precisamente dopo le ricerche pubblicate dal Baglioni [1]) sull'azione dell'urea sul cuore isolato dei selaci, il Lambert [2]) si propose di studiare l'azione dell'urea aggiunta ai liquidi di circolazione artificiale del cuore della rana. — Della breve nota da lui comunicata sui risultati ottenuti in queste sue ricerche riportiamo le righe che seguono, ossia le sue conclusioni principali, che confermano pienamente i risultati da noi ottenuti.

„Je me suis demandé si l'urée n'avait pas d'influence sur la composition des liquides de circulation artificielle pour le cœur de grenouille. On sait qu'à elle seule en solution isotonique elle est impropre à entretenir les battements de ce cœur. Ajoutée en petite quantité à du liquide de Ringer non seulement elle n'empêche pas le fonctionnement du cœur, mais encore elle paraît lui donner une survie notable. J'ai pu observer pendant plus de quarante-huit heures les battements de cœurs où circulait un semblable liquide.

D'autre part, des cœurs arrêtés à la suite d'une circulation de longue durée avec liquide incessament renouvelé, soit Ringer, soit solution physiologique, peuvent reprendre quand on substitue à ces liquides du liquide de Ringer contenant de l'urée. Dans un cas le cœur s'est rétabli après quatre heures d'arrêt complet, alors qu'il ne réagissait plus à de fortes excitations faradiques. Les systoles s'effectuent avec énergie et le débit a un volume sensiblement supérieur à celui qu'il possède après un certain temps de circulation du liquide de Ringer seul. La durée de la reprise lorsqu'on opère dans ces conditions n'est toutefois pas très considérable.

1) S. Baglioni, Die Bedeutung des Harnstoffes bei den Selachiern. Centralbl. f. Physiol., Bd. 19, 1905, No. 12.

2) M. Lambert, Rôle favorable de l'urée ajoutée aux liquides de circulation artificielle du cœur de la grenouille. C. R. de la Soc. de Biologie, Tome 59, 1905, No. 33, 24. Nov., p. 460.

On peut plus simplement constater que des cœurs détachés et immergés dans le liquide de RINGER jusqu'à épuisement se contractent de nouveau lorsqu'on les place dans la même solution additionnée d'urée.

L'urée paraît agir comme un excitant du muscle cardiaque. Indispensable chez certaines espèces, elle peut être utile chez d'autres au même titre que les sels dont les actions toxiques diverses se contrebalancent mutuellement."

Ancor più recentemente BACKMAN[1]) ha pubblicato i risultati di alcune sue ricerche sull'azione dell'urea sul cuore isolato del coniglio, servendosi di circolazioni artificiali fatte colla soluzione di LOCKE. Egli ha potuto confermare in massima parte nel cuore dei mammiferi i risulati ottenuti sul cuore isolato degli anfibi.

Infatti egli dice: „Die Perfusion mit Harnstoff zu 1:100 bewirkt binnen wenigen Minuten (ungefähr 2 oder 3) eine Verdoppelung der Größe der Systole, nebst einer unbedeutenden Vermehrung der Frequenz. Der genannte Zuwachs der Systole ist ja außerordentlich groß, dauert aber eine verhältnismäßig kurze Zeit, nur wenige Minuten; eine deutlich ausgesprochene Vergrößerung der Systole bleibt doch fortwährend bei der Perfusion mit Harnstoff zu 1:100."

Quindi a differenza delle ricerche precedenti egli avrebbe trovato che l'urea determina oltre il prolungamento della fase sistolica un aumento, che però egli chiama insignificante, nella frequenza del ritmo. BACKMAN conclude da questa sua nota preliminare essere l'urea „ein vorzügliches Stimulationsmittel des Herzens".

In tutte queste ricerche non fu posta mai la quistione se gli effetti osservati, in seguito ad aggiunta d'urea, fossero dovuti alla sua azione osmotica o piuttosto ad una azione specifica di questa sostanza, ammettendosi da tutti indistintamente, come dato di fatto — peró non dimostrato — che l'urea agisca per una sua proprietà specifica.

III. Conclusioni.

1) L'urea ha un'azione fisiologica specifica sul cuore isolato dei vertebrati superiori (Anfibi, coniglio).

2) Quest'azione — per lo più transitoria a piccole dosi — si manifesta con determinati cangiamenti nel ritmo cardiaco, l'urea possedendo proprietà stimolanti tali,

1) E. L. BACKMAN, Die Einwirkung des Harnstoffes auf das isolierte und überlebende Säugetierherz. Centralbl. f. Physiologie, Bd. 19, No. 21, 13. Januar 1906, p. 771.

da elevare l'eccitabilità dissimilatoria del muscolo cardiaco (Bufo vulgaris: cfr. p. 488).

3) Tutti gli effetti consecutivi all'azione dell'urea, immediati e lontani (arresto), osservati da noi e da altri autori sul cuore dei diversi vertebrati, armonizzano coll'ipotesi, che l'urea agisca elevando l'eccitabilità dissimilatoria della fibra muscolare cardiaca.

Spiegazione della tavola.

(Tavola 22.)

Fig. 1a e 1b. 27 Aprile 1906. Esperienza XIII. Miogrammi di cuore isolato di Bufo vulgaris prima dell'azione dell'urea (fig. 1a) e dopo l'azione dell'urea (fig. 1b). Velocità del chimografo: 6 mm. al secondo. (Vedi testo p. 486.)

Fig. 2. 19 Giugno 1906. Miogrammi di cuore isolato di Bufo vulgaris, ripieno del proprio sangue. In *a* si fa cadere nel sangue un cristallo di urea, in *b* idem, in *c* si allontana un piccolo coagulo, in *d* si fanno cadere cristalli di saccarosio. Velocità del chimografo, lentissima: il segnale del tempo marca ogni 2,5 sec. (Vedi testo p. 487.)

Fig. 3. 20 Giugno 1906. Miogrammi come in fig. 2. In *a* (non figura) e *b* si aggiunge al sangue ogni volta 0,1 cmc. di 5,8 % NaCl, in *c* si aggiunge identica quantità di 6 % urea, in *d* si rimescola il sangue, in *e* idem, in *f* si aggiunge 0,1 cmc. della detta soluzione di NaCl, in *g* identica quantità della soluzione di urea. Velocità del chimografo come in fig. 2. (Vedi testo p. 487.)

Tutti i tracciati si leggono da sinistra a destra.

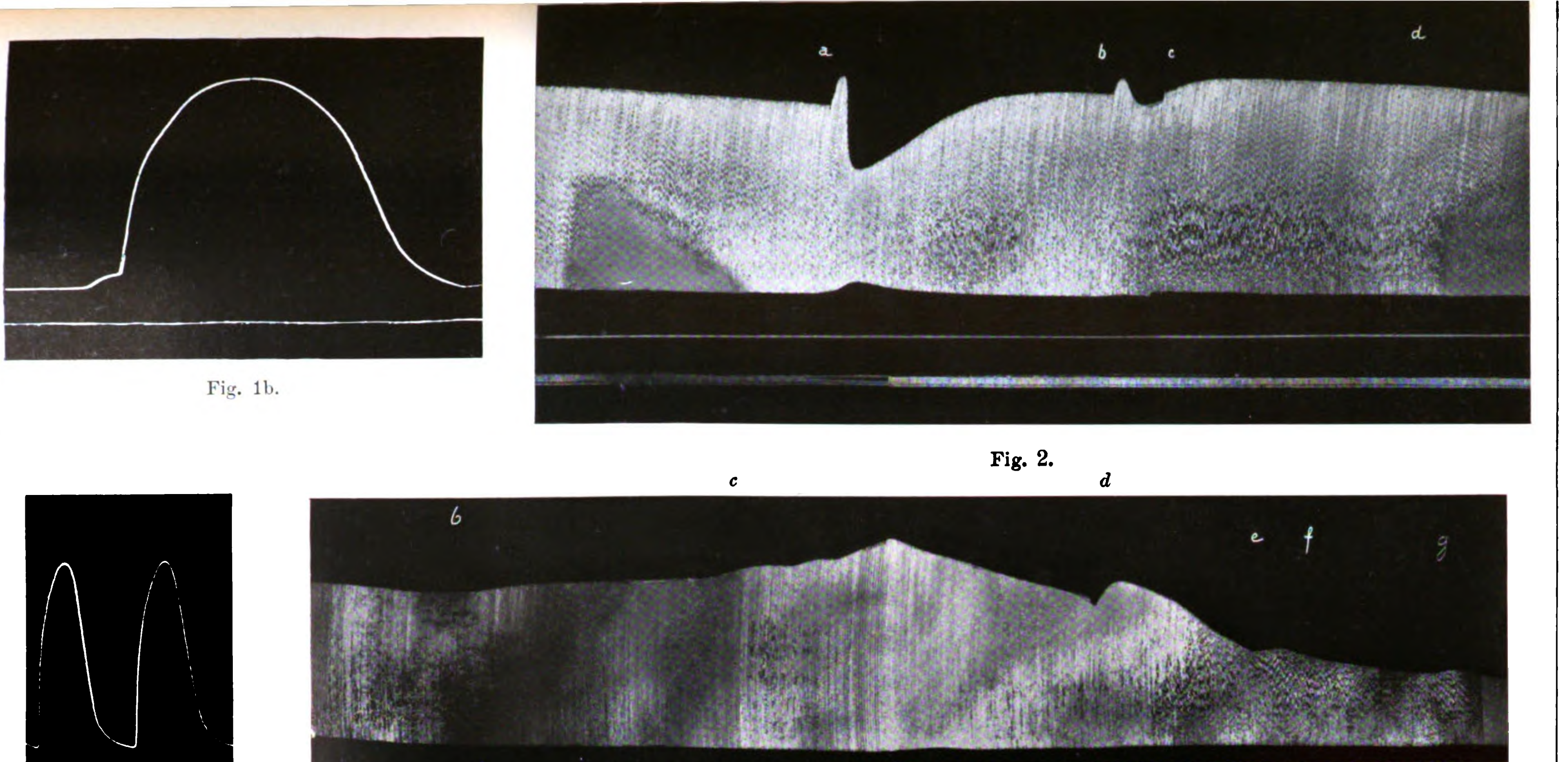


Fig. 1b.

Fig. 2.

Fig. 1a.

Fig. 3.

Baglioni e Federico.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Ueber das erste organische Assimilationsprodukt.

Von J. Rülf, Bonn.

(Der Redaktion zugegangen am 3. August 1906.)

Die Kardinalfrage, welche uns auf biologischem Gebiet entgegentritt, ist die Frage nach der Entstehung des Organischen aus dem Anorganischen. Sie spaltet sich naturgemäß in zwei Teile. Der eine lautet: Wie ist das Organische ursprünglich entstanden? Der andere: Wie entsteht es noch heute, d. h. wie bringen es organische Wesen fertig, aus anorganischen Stoffen organische hervorzubringen?

Wie alle Probleme, welche sich auf ein naturwissenschaftliches Objekt beziehen, haben auch diese beiden zwei Seiten: die eine betrifft die stoffliche Seite des Naturprodukts, also seine chemische, oder sagen wir — in Anbetracht der immer mehr sich herausstellenden, schließlich wohl zur Identität übergehenden Verwandtschaft zwischen Chemie und Physik — seine chemisch-physikalische Seite. Die andere betrifft die Formseite, also in unserem Falle den spezifischen morphologischen Aufbau, der für alle organischen Gebilde im Gegensatz zu den anorganischen charakteristisch ist. Diese beiden Seiten, die Form- und Stoffseite, dürften allerdings schließlich ebenfalls in eine zusammenfallen. Denn wenn wir es vom naturwissenschaftlichen Standpunkt ablehnen müssen, für die Entstehung der organischen Produkte andere als physikalisch-chemische Kräfte in Anspruch zu nehmen, so ist mit der Lösung des stofflichen Problems zugleich die Lösung des Formproblems unmittelbar gegeben. Können wir den physikalisch-chemischen Vorgang aufzeigen, durch welchen sich die organischen Stoffe überhaupt bilden, so haben wir damit auch den Weg gefunden, auf welchem die spezielle Kon-

figuration zu stande kommen muß, in welcher sich uns die organischen Gebilde präsentieren. Unter diesem Gesichtspunkt ist es auch durchaus gerechtfertigt, wenn die Entstehung des Lebens im allgemeinen als ein chemisches Problem bezeichnet wird; denn das Chemische enthält zugleich das Physikalische in sich — man kann das auch umgekehrt ausdrücken — und dieses letztere birgt in sich das Prinzip der Formgestaltung.

Die Frage nach der Entstehung der organischen Stoffe konnte ein naturwissenschaftliches Gesicht natürlich erst erhalten, nachdem es gelungen war, organische Stoffe aus anorganischen synthetisch herzustellen. Man hielt das bekanntlich früher für unmöglich. Man machte außerphysikalische Kräfte für die Entstehung organischer Stoffe verantwortlich. Sie sollten uns deshalb auch nicht gestatten, die Natur nachzuahmen und organische Produkte auf experimentellem Wege herzustellen. Diese fälschliche Annahme hat ja überhaupt nur zur Scheidung der Chemie in einen anorganischen und organischen Teil geführt. Eine solche Trennung hat heute ihren ursprünglichen, im letzten Grunde überhaupt ihren Sinn verloren. Es gelingt uns immer mehr, sogenannte organische Verbindungen aus anorganischen herzustellen. Wir können deshalb jene Trennung nur noch unter dem Gesichtspunkt aufrecht erhalten, daß bestimmte Stoffe hauptsächlich zum Aufbau der organischen Wesen von der Natur verwandt werden. Aus diesem Grunde nennen wir die organische Chemie auch die Chemie der Kohlenstoffverbindungen. Der Kohlenstoff ist es, der gewissermaßen die führende Rolle beim Aufbau der organischen Verbindungen spielt und in keiner der letzteren vermißt wird.

Wie entstehen also die Kohlenstoffverbindungen? Das ist die Grundfrage der biologischen Wissenschaft.

Von den drei uns bekannten großen Gruppen von Kohlenstoffverbindungen, welche für den Aufbau des organischen Substrats in Betracht kommen, nimmt nun natürlich das Eiweiß die erste Stelle ein. Denn es ist nicht nur die eigentliche chemische Grundlage der Zellsubstanz, sondern auch eben wegen dieser Eigenschaft und wegen seines den Kohlehydraten und Fetten abgehenden Gehaltes an Stickstoff der hauptsächlichste, durch keine anderen Stoffe ersetzbare Nahrungsstoff.

Wenn nun auch wegen dieser grundlegenden Bedeutung des Eiweißes für den Zellenaufbau und die Ernährung unser letztes biologisches Ziel auf diesen Stoff hinweist, und wenn deshalb alle

Aufschlüsse über den Bau desselben unser ganz besonderes Interesse erregen werden — wir brauchen hier wohl nur auf die noch letzthin die gesamte wissenschaftliche Welt und darüber hinaus alle diejenigen, welche am Fortschritt der Wissenschaft Anteil nehmen, mit Recht in Bewegung setzenden Aufschlüsse hinzuweisen, die uns unser großer Chemiker E. Fischer über den synthetischen Aufbau des Eiweißes gegeben hat —, so wird doch deshalb nicht unsere Aufmerksamkeit von den stickstofflosen Verbindungen abgelenkt oder gar die Würdigung einer Erkenntnis des synthetischen Aufbaues der letzteren vermindert. Denn abgesehen davon, daß auch diese eine unentbehrliche Rolle im Nahrungshaushalte der tierischen Organismen spielen, so ist das Eiweiß nicht das erste Produkt des organischen Aufbaues. Das ist vielmehr das Kohlehydrat. Dieses ist das erste Assimilationsprodukt der Pflanze. Aus ihm und den stickstoffhaltigen Verbindungen, welche sie dem Erdboden entnimmt, baut die Pflanze in einer uns noch unbekannten Weise das Eiweiß auf, aus welchem alle tierischen Organismen, sei es direkt als Pflanzenfresser, sei es indirekt, indem sie sich von pflanzenfressenden Tieren nähren, das Material für ihren Zellenaufbau beziehen.

Die Kenntnis des Assimilationsvorganges, durch welchen sich das Kohlehydrat bildet, ist also die Grundbedingung für unsere Erkenntnis der Entstehung organischer Stoffe überhaupt. Mag auch die Forschung nach dem synthetischen Aufbau der Eiweißkörper sich zum Teil unabhängig von dieser Erkenntnis vollziehen können, indem sie von den Aufbau- bezw. Abbauprodukten des Eiweißes selbst ausgeht, eine vollständige Erkenntnis von der Entstehung auch des Eiweißes kann uns natürlich erst dann gegeben sein, wenn wir den Vorgang kennen, durch welchen die Natur jenes erste Produkt zu stande bringt, welches für sie selbst die Voraussetzung für die Bildung des Eiweißes ist.

Die Frage nach der Entstehung des Kohlehydrats wird deshalb stets den Ausgangspunkt unserer Forschung nach der Entstehung organischer Produkte überhaupt bilden müssen. Wir glauben das um so mehr betonen zu sollen, als bei der Frage nach der ursprünglichen Entstehung der organischen Substanzen, also dem Problem der sogenannten Urzeugung, jene erste Frage gar nicht beachtet worden ist. Man ist hier immer gleich auf das letzte Ziel losgegangen. Man hat sofort danach gefragt, wie wohl das Eiweiß entstanden sein mag. Wir werden doch aber allen Grund zur An-

nahme haben, daß die Natur den Weg, den sie noch heute zur Bildung des Eiweißes einschlägt, auch ursprünglich eingeschlagen haben wird. Es drängt sich da der Vergleich mit dem Parallelismus zwischen Ontogenese und Phylogenese auf. So wie noch heute die Natur bei der Bildung der komplizierten vielzelligen Organismen ihren Ausgangspunkt nimmt von den einzelligen, um all die Stufen zu durchlaufen, über welche ursprünglich ihr Weg bei der Bildung der ersteren geführt hat, so werden wir annehmen dürfen, daß ein solcher Parallelismus auch zwischen der ursprünglichen und noch heute sich vollziehenden Bildung der organischen Stoffe besteht, welche die substantielle Grundlage jener Organismen ausmachen. Beginnt die Natur beim Aufbau des Eiweißes noch heute mit der Bildung der Kohlehydrate, so wird sie wohl auch ehemals diesen Weg eingeschlagen haben. — Wir werden auf diese grundlegende Frage noch am Schlusse unserer Betrachtungen zurückkommen.

Wie bringt es also die grüne Alge fertig, aus Kohlensäure und Wasser mit Hilfe der Lichtenergie einen im Vergleich mit den übrigen organischen Verbindungen nicht allzu kompliziert gebauten Körper, wie Stärke, herzustellen? Diese Frage hat allen experimentellen Angriffen bisher widerstanden. Zwar ist es E. Fischer gelungen, den Zucker, den wir wohl im eigentlichen Sinne als das erste organische Assimilationsprodukt zu bezeichnen haben, aus dem sich erst durch Polymerisation und Wasseraustritt die Stärke bildet, synthetisch herzustellen; und diese Synthese mag auf den ersten Blick gerade für das Eiweißproblem um so bedeutungsvoller erscheinen, als die Stärke von der Pflanze wieder in Glukosen oder in Maltose übergeführt wird, bevor sie zum Aufbau der Eiweißkörper fernere Verwendung findet. Aber jene Synthese, eine der größten Errungenschaften der neueren chemischen Forschung, gelang Fischer auf einem Wege, welcher für die Pflanze nicht in Betracht kommen kann. Er führt über Stoffe und Verbindungen, welche diese überhaupt nicht besitzt, die ihr Leben sogar alsbald vernichten würden. Nicht das aber ist das große Problem für den Biologen: die Herstellung der organischen Stoffe aus den anorganischen überhaupt, sondern ihre Herstellung auf dem Wege und mit den Mitteln, deren sich die Natur selbst dabei bedient. Ersteres ist, so großes Interesse es auch in jedem Falle für uns bieten mag, lediglich ein chemisches Problem, letzteres ist das biologische Problem im eigentlichen Sinne des Wortes.

Es ist also bisher nicht geglückt, gleich der Pflanze nur unter

Zuhilfenahme der Lichtenergie Kohlensäure und Wasser sich synthetisch zu Zucker oder Stärke vereinigen zu lassen.

Da lag es nun nahe, eine andere Energiequelle zu benutzen, welche, in nächster Beziehung zur Lichtenergie stehend, ja nach unseren heutigen physikalischen Annahmen gewissermaßen als die Muttersubstanz dieser erscheinend, sich schon in verschiedenen chemischen Experimenten von synthetischer Wirksamkeit erwiesen hatte. Es ist die elektrische Energie. Und so ist es in der Tat W. Löb (Berlin) gelungen, mit Hilfe dieser Energie, und zwar in der Form der sogenannten stillen Entladung, Kohlensäure und Wasser zur Synthese zu bringen. In seinen „Studien über die chemische Wirkung der stillen elektrischen Entladung" (Zeitschrift für Elektrochemie, Bd. 12, 1906, p. 282 ff.) hat W. Löb seine diesbezüglichen Resultate niedergelegt.

Von den mannigfachen Ergebnissen, zu welchen dieser Forscher bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der stillen elektrischen Entladung, also jener Energieform, die uns aus den Experimenten mit Geisslerschen Röhren, Röntgenstrahlen etc. in letzter Zeit so bekannt geworden ist, gekommen ist, wollen wir an dieser Stelle nur die für unseren Zweck wichtigsten anführen und bemerken zunächst, daß von den Autoren, welche auf diesem Gebiet bereits vorgearbeitet und auch auf die Möglichkeit der synthetischen Herstellung der Kohlehydrate mit Hilfe der genannten Energieform hingewiesen haben, besonders Berthelot zu nennen ist. Dieser Forscher gelangte auch durch die Einwirkung der bei derartigen Versuchen entstehenden Spaltungsprodukte der Kohlensäure und des Wassers aufeinander zu Substanzen, welche den Kohlehydraten ziemlich nahestehen.

Die Versuche nun, welche Löb selbst mit Hilfe einer sinnreichen, an Ort und Stelle einzusehenden Methodik anstellte, führten — und das ist das bemerkenswerteste Hauptergebnis derselben — im großen ganzen zur experimentellen Bestätigung der von v. Baeyer aufgestellten Assimilationshypothese, und zwar in folgender modifizierter Form:

1) $CO_2 + H_2O = CO + H_2 + O_2$;
2) $H_2 + CO = H_2CO$ (Formaldehyd);
3) $2(H_2 + CO) = CH_2OH \cdot COH$ (Glykolaldehyd);
4) $6\,H_2CO = C_6H_{12}O_6$
5) $3\,CH_2OH \cdot CHO = C_6H_{12}O_6$ } (Zucker)

Und zwar gelang es Löb zum ersten Male, den Formaldehyd, den wir in obiger Formelreihe an zweiter Stelle vorfinden, als

direktes Reaktionsprodukt der feuchten Kohlensäure zu gewinnen. So verhältnismäßig einfach die atomistische Zusammensetzung desselben wie überhaupt der meisten bei diesen Reaktionen auftretenden Stoffe ist, so kompliziert ist doch schon der Vorgang, durch welchen die Kohlensäure zerlegt und das Zwischenprodukt des Aldehyds erreicht wurde. Löb gibt davon folgendes Reaktionsbild:

1) $2\,CO_2 = 2\,CO + O_2$;
2) $CO + H_2O = HCOOH$;
3) $CO + H_2O = CO_2 + H_2$;
4) $3\,O_2 = 2\,O_3$;
5) $2\,H_2 + 2\,O_3 = 2\,H_2O_2 + O_2$;
6) $H_2 + CO = H_2CO$.

Der Formaldehyd wurde um so reichlicher geliefert, je mehr der Sauerstoff aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurde, sodaß er den Wasserstoff nicht durch Bildung des Peroxyds vernichten konnte. Das ist, wie leicht ersichtlich, für das Assimilationsproblem von Wichtigkeit, da ja bekanntlich die Pflanzen bei der Assimilation Sauerstoff fortwährend abgeben, während sie Kohlensäure aufnehmen. Die Aldehydbildung selbst verläuft nach Löb in folgender Weise:

1) $2\,CO_2 = 2\,CO + O_2$;
2) $CO + H_2O = CO_2 + H_2$;
3) $CO + H_2 = HCOH$.

Es ist bei all diesen Entladungsreaktionen zu bemerken, daß sie sich in den Gasen, nicht in den Flüssigkeiten abspielen.

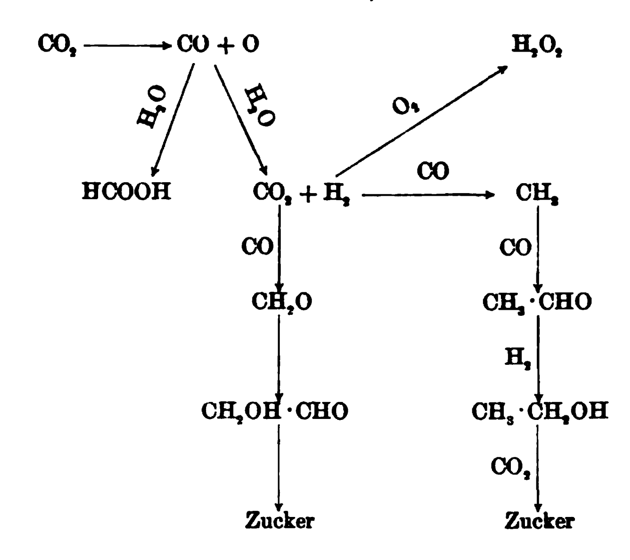
Von den ferneren bei der dunklen Entladung sich abspielenden Reaktionen ist nun ganz besonders der **Glykolaldehyd** zu erwähnen, welcher neben reichlicher Bildung des Formaldehyds bei der Einwirkung von Kohlenoxyd, Wasser und Wasserstoff aufeinander entsteht. Die Bildung des Glykolaldehyds ist für den Assimilationsprozeß deshalb von der größten Bedeutung, weil er sehr leicht, schon beim Eindampfen im Trocknen oder in Vakuum, in **Zucker** übergeht. Zwar gaben schon Losanitsch und Jovitschitsch an, daß bei der Wirkung der stillen Entladung auf Wasserstoff und Kohlenoxyd Formaldehyd entstehe, der, wie man nach den mit Acetaldehyd erhaltenen Resultaten schließen müsse, in polymeren Glykolaldehyd übergehe. Eine experimentelle Stütze für ihre Annahme führen aber diese Forscher nicht an. Bei den Experimenten Löb's entstand der Glykolaldehyd in Gegenwart von Wasser und ließ sich als Glyoxalosazon leicht isolieren. **Er bildete sich entweder direkt**

aus Kohlenoxyd und Wasserstoff oder aus Formaldehyd in statu nascendi, bevor er sich in Wasser gelöst hatte. Die Dampfspannung wässeriger Formaldehydlösungen ist eine so geringe, daß bei der geringen Konzentration kaum Formaldehyd im Entladungsraum bleibt. Auch geben wässerige Formaldehydlösungen bei gewöhnlichen Temperaturen keine nachweisbaren Mengen Glykolaldehyd. Die Bildung des letzteren bei der Entstehung des Formaldehyds kann aber nunmehr wohl als unzweifelhaft angesehen werden, wenn er sich auch wegen der geringen Mengen, in denen er aus den eben angegebenen Gründen im Entladungsraum entsteht, der Beobachtung Löb's selbst bei seinen früheren Untersuchungen entzogen hatte.

Aus allen diesen Resultaten folgert Löb, daß bereits die Kombination Kohlensäure und Wasser unter der Wirkung der dunklen Entladung bei genügend langer Dauer des Versuchs und kontinuierlicher Entfernung des Sauerstoffes durch Vermittlung des Formaldehyds Glykolaldehyd und damit Zucker liefern muß, wodurch die oben angeführte Assimilationshypothese v. Baeyer's in modifizierter Form ihre experimentelle Stütze erhielte.

Doch führten fernere Beobachtungen und Ueberlegungen Löb zu der Annahme, daß durch die Wirkung der stillen Entladung auf Kohlensäure und Wasser auch Aethylalkohol gebildet werden kann, der vielleicht das Zwischenprodukt für die Zuckerbildung abgeben könnte. Für diese Annahme spricht auch die schon von Losanitsch und Jovitschitsch beobachtete Bildung des Acetolaldehyds aus Kohlenoxyd und Methan, welch letzterer, wie bereits von Brodie beobachtet worden ist, sich durch die Synthese des Kohlenoxyds mit Wasser bildet. Die Vereinigung von Acetaldehyd und Wasserstoff würde dann zum Aethylalkohol führen. Im Gegensatz zu den beiden ersten Reaktionen, die sich durch die Einwirkung der stillen Entladung auf die genannten Reaktionsstoffe vollziehen, gelang es Löb jedoch noch nicht, die letztgenannte Synthese vermittelst dieser Energieform zu stande zu bringen, während sie sich chemisch leicht ausführen läßt. Jedenfalls ergab die Einwirkung der elektrischen Schwingungen auf eine wässerige Alkohollösung unter einer Kohlensäureatmosphäre die Bildung eines Zuckers, und zwar der β-Akrose, wenn auch durch Vermittlung des Glykolaldehyds.

Es kommen also zwei Wege für die Zuckersynthese bei der Einwirkung der stillen Entladung in Betracht. Löb veranschaulicht sie in folgendem Reaktionsbilde:



Damit wären in großen Zügen die Wege gekennzeichnet, auf denen die Kohlehydratsynthese bei der stillen elektrischen Entladung zu stande zu kommen scheint. Das Nähere über die analytischen Ergebnisse der sehr eingehenden Versuche Löb's ist an Ort und Stelle einzusehen.

Wir hätten nun nach der Anwendbarkeit der chemischen Vorgänge bei der stillen Entladung auf die natürlichen Assimilationsvorgänge, worüber Löb in einer Abhandlung „Zur Kenntnis der Assimilation der Kohlensäure“ (Landwirtsch. Jahrb., Berlin 1906, p. 541 ff.) handelt, zu fragen.

Für die Abwägung der verschiedenen Möglichkeiten der Kohlehydratsynthese, die für die Pflanze in Betracht kommen, wäre zunächst zu berücksichtigen, daß eine ganze Anzahl von Zuckerarten von ihr gebildet werden. Wir werden deshalb dem Verständnis der natürlichen Zuckersynthese wohl am nächsten kommen, wenn wir uns mit Löb die aus der Zerlegung von Kohlensäure und Wasser entstandenen Produkte zunächst in einer Fassung denken, von der aus der Uebergang zu den verschiedenen Zuckerarten sich am leichtesten bewerkstelligen läßt. Dieser Forderung dürften wir gerecht werden, wenn wir uns jene Zerlegungsprodukte nicht im trägen Zustande ihrer vollendeten Bildung, wie wir sie nach ihrer Isolierung antreffen, sondern im labilen Gleichgewicht eines reaktionsfähigen Zwischenstadiums vorstellen, in welchem freie Valenzen den weiteren Fortgang des chemischen Prozesses nach verschiedenen Richtungen ermöglichen. Wir müssen sie uns im Dissoziationszustande

vorstellen, wie das Löb bereits an früherer Stelle[1]) mit Recht für alle chemischen Vorgänge gefordert hat. Dieser Dissoziationszustand besteht natürlich nur außerordentlich kurze Zeit und wahrscheinlich nur in geringem Konzentrationsgrade. Handelt es sich deshalb um einen chemischen Prozeß, dessen Endpunkt auf verschiedenen Wegen erreichbar ist, so kann es, wie leicht ersichtlich, ein vergebliches Bemühen sein, aus sogenannten Zwischenprodukten die Art seines Ablaufes kennen lernen zu wollen. Was wir bei der Isolierung eines Reaktionsstadiums erhalten, braucht keineswegs das Zwischenprodukt zu sein. Es mag vielmehr ein Nebenprodukt sein, eine tautomere Form des Zwischenproduktes, das, selbst nicht gewinnbar, im Augenblick der Isolierung in eine andere Form übergeht, in welcher es dann im stabilen Zustande verharrt.

Unter solchen Umständen würde es allerdings durchaus problematisch erscheinen, bei der Synthese des Kohlehydrats nach sogenannten Zwischenprodukten zu suchen, und wir haben nicht einmal nötig, den Formaldehyd — das Formalin, das zu Desinfektionszwecken verwandt wird, und dessen Giftigkeit bekannt ist — als erstes Produkt der CO_2-Reduktion zu betrachten. Es genügt, die bei der Zerlegung der Kohlensäure entstandenen Reaktionsprodukte CO und H_2 uns in einer Gruppierung vorzustellen, welche den sofortigen Uebergang zu weiteren Reaktionsprodukten ermöglicht. Die Geschwindigkeit, mit welcher sich (CO, H_2) kondensiert, kann so groß sein, daß es bei der natürlichen Synthese zur Umwandlung in COH_2 gar nicht kommt, sondern daß sofort das Produkt n (COH_2) entsteht, also irgend eine Zuckerart $C_n H_{2n} O_n$. Sei es durch allmähliche direkte Kondensation, sei es durch verschiedenartige Aneinanderlagerung der Polymerisationsprodukte, würde dann die Mannigfaltigkeit der uns bekannten Hexosen entstehen.

Der Formaldehyd selbst wäre also in diesem Falle nur als ein tautomeres Nebenprodukt, nicht aber als ein Zwischenprodukt aufzufassen. Es mag von der Pflanzenart abhängen, welchen Weg der synthetische Prozeß nimmt. Nach den Ergebnissen der Entladungsreaktionen ist jedoch anzunehmen, daß bei der Assimilation nicht die komplexe Reaktion:

$$CO_2 + H_2O = (CO,\ H_2) + O_2$$

eintritt, sondern daß das zunächst nach der Formel

$$2\ CO_2 = 2\ CO + O_2$$

abgespaltene Kohlenoxyd mit Wasser weiter reagiert:

$$2\ CO + 2\ H_2O = 2\ (CO,\ H_2) + O_2.$$

1) Pyrogene Reaktionen und Dissoziationsvorgänge. Zeitschr. für Elektrochemie, 1904, No. 30.

Das würde der ursprünglichen Baeyerschen Hypothese entsprechen, nach welcher das Licht die Kohlensäure in Kohlenoxyd und Sauerstoff spaltet und der Kohlenoxyd sich zunächst mit dem Chlorophyll verbindet.

Ob letzteres richtig ist, ist zum mindesten zweifelhaft. Die Versuche haben gelehrt, daß Kohlenoxyd von der Pflanze nicht verarbeitet wird. Daß dem Chlorophyll eine fundamentale Funktion bei der Synthese zukommt, ist ja von vornherein selbstverständlich, da ohne sein Vorhandensein eine Assimilation nicht stattfindet. Wegen der Aehnlichkeit seiner Konstitution mit dem Blutfarbstoff darf man vielleicht auch an eine ähnliche Funktion denken. Nun haben wir erfahren, daß bei den Löbschen Versuchen der Formaldehyd um so reichlicher geliefert wurde, je mehr der Sauerstoff aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurde. Es liegt deshalb nahe, dem Chlorophyll die Aufgabe der Sauerstoffentfernung und zugleich der Kohlensäureaufnahme zuzuschreiben. Dann würde in der Tat der Blattfarbstoff auch physiologisch in Analogie zum Blutfarbstoff zu setzen sein, freilich mit dem beträchtlichen Unterschied, daß entsprechend dem entgegengesetzten Verlauf des gesamten Stoffumsatzes bei Tier und Pflanze Hämoglobin und Chlorophyll die Funktion des Gasaustausches in umgekehrter Richtung vollziehen. Jenes schafft den Sauerstoff aus der Atmosphäre in den Organismus, dieses aus dem Organismus in die Atmosphäre. Freilich nicht entreißen würde das Chlorophyll der Kohlensäure den Sauerstoff, wie das Wiesner annimmt, sondern den bereits abgespaltenen O an sich ziehen und damit Oxydationen, welche den ferneren Dissoziationsprozeß der CO_2 hindern würden, unmöglich machen.

Die eigentliche Synthese würde sich also zwischen Kohlenoxyd und Wasser in der geschilderten Weise ohne weiteres vollziehen.

Auch die Ameisensäure, welche Erlenmeyer als ein Zwischenprodukt der Kohlehydratsynthese betrachtet, dürfte nach Löb lediglich als Nebenprodukt aufzufassen sein. Denn eine Weiterreduktion derselben, welche zum Zucker führen würde, ist bisher nicht geglückt. Ihre Zersetzung durch die stille Entladung aber führt ohne Abgabe von Sauerstoff wieder hauptsächlich zu Kohlenoxyd und Wasserstoff und untergeordnet zu Kohlensäure und Wasser. Die Ameisensäure aber als Oxydationsprodukt aufzufassen, dürfte die Leichtigkeit verbieten, mit welcher dieses starke Reduktionsmittel weiter oxydiert wird.

Das bei der Assimilation beobachtete Auftreten von Methan

und der freie Wasserstoff dürften ebenfalls als Nebenprodukte zu betrachten sein. Während ein Teil desselben zu weiteren Reaktionen benutzt wird, entweicht ein anderer frei oder an Sauerstoff, der durch die Entladungsreaktion wie durch andere natürliche Bedingungen leicht aktiviert wird, gebunden als H_2O_2.

Ebenso sind fernere Reaktionen, die sich an die genannten anschließen, als Nebenreaktionen aufzufassen.

Haben uns so die Entladungsreaktionen bemerkenswerte Aufschlüsse über den Zucker*aufbau* gegeben, so mögen sie uns auch wegen ihrer Umkehrbarkeit wertvolle Anhaltspunkte für das Verständnis des Zucker*abbaues* liefern, der im Hinblick auf die Dissimilationsvorgänge in den Organismen ebenfalls unser ganzes biologisches Interesse in Anspruch nehmen muß. Für die Erkenntnis derselben konnte Löb die Entladungsreaktionen um so eher heranziehen, als sie in Abwesenheit von Sauerstoff verlaufen, die Stoffwechselprodukte der intramolekularen Atmung bei höheren Pflanzen aber ebenfalls durch die Abwesenheit von Sauerstoff begünstigt werden. Letzterer Umstand ist nach Pfeffer überhaupt die eigentliche Ursache der Sauerstoffatmung der Pflanze. Der Abbau selbst dürfte sich dann auf dem Wege vollziehen, den wir für den Aufbau angedeutet haben, entweder durch Zerfall direkt bis (CO, H_2), oder, was ebenso möglich erscheint, durch symmetrische Spaltung, indem die Hexose zuerst in Triose übergeht und diese dann in Alkohol und Kohlensäure zerfällt:

$$C_3H_6O_3 = C_2H_5OH + CO_2.$$

Dasselbe Resultat wird jedoch erreicht, wenn man sich durch die intramolekulare Atmung das ganze Zuckermolekül in Gruppen (CH_2O) gespalten und diese dann energetisch vorteilhaft gruppiert denkt:

$$3\,(CO,\ H_2) = CH_3CH_2OH + CO_2.$$

Im letzteren Falle wäre dann in der Tat der *Kohlehydratabbau eine Umkehrung seines Aufbaues.*

Vorstehende Formeln werden in uns sofort die Erinnerung an die Gärung geweckt haben, bei welcher der Zucker ja ebenfalls in Alkohol und Kohlensäure zerfällt. Dann würden wir also mit Löb den Zucker*abbau* in den Organismen mit der *Gärung* in Parallele setzen, den Zucker*aufbau* als eine *Umkehrung der Gärung* betrachten können. Die Parallele würde eine vollständige sein, wenn wir die Milchsäure, welche im allgemeinen als ein Zwischenprodukt der Alkoholgärung aufgefaßt wird, ebenfalls als ein Nebenprodukt betrachten und uns bei der Gärung zunächst das gesamte Zuckermolekül in seine Bestandteile (CO, H_2) aufgespaltet denken würden,

aus deren gegenseitiger Oxydation und Reduktion erst die Endprodukte Alkohol und Kohlensäure hervorgehen würden. Die große Reaktionsgeschwindigkeit bei dem Vorgange der Gärung und die außerordentliche Gewaltsamkeit, mit welcher die biologischen Prozesse die kompliziertesten Moleküle in einfache Substanzen in so kurzer Zeit zerlegen, wie das sonst nur bei den heftigsten künstlichen Reaktionen möglich ist, lassen den Gedanken an eine so weitgehende Zertrümmerung des Zuckermoleküls durchaus gerechtfertigt erscheinen.

Nachdem wir so an der Hand der Löbschen Experimente und Erwägungen einen Einblick in die Uebertragbarkeit der Entladungsreaktionen auf den natürlichen Zuckerauf- und -abbau gewonnen haben, hätten wir danach zu fragen, bis zu welchem Grade Löb den übrigen Faktoren, welche bei der Assimilation eine Rolle spielen, durch seine Laboratoriumsversuche gerecht geworden ist.

In der Versuchsanordnung Löbs wie auch seiner Vorgänger wurde nun, wie bereits bemerkt, schon von vornherein dadurch eine Annäherung an den natürlichen synthetischen Prozeß erzielt, daß man von den beiden anorganischen Produkten ausging, deren sich auch die Pflanzen für die Assimilation bedienen. Es wurde auch insofern der natürliche Charakter des Assimilationsvorganges gewahrt, als Löb im großen ganzen unter normalem Druck und Temperaturbedingungen die Reaktionen verlaufen ließ. Es wurden also nicht jene extremen äußeren Bedingungen hergestellt, durch welche es uns oft gelingt, chemische Prozesse zu stande zu bringen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen ausbleiben. Es würde sich deshalb zunächst um die Frage handeln, mit welchem Rechte man die angewandte Energieform, also die dunkle Entladung, als eine Nachahmung der natürlichen Verhältnisse betrachten könnte.

In der Tat hat kein Geringerer als Berthelot selbst, der sich als einer der ersten mit der Wirkung der stillen Entladung auf Kohlensäure und Wasser beschäftigt hat, die Meinung ausgesprochen, daß die Luftelektrizität bei der Assimilation eine hervorragende Rolle spiele. Schon bei heiterem Wetter, bemerkt er in seinen Ausführungen in den Compt. rend. de l'Acad. d. Scienc. (T. 131, p. 772), besteht zwischen zwei nur 1 m von einander entfernten Luftschichten eine Potentialdifferenz von 20—30 Volt, die sich bei Regen auf etwa 500 Volt erhöhen könne. Diese atmosphärischen Spannungen, die sich durch die als Dielektrika wirkenden Luftschichten nur in Form der dunklen Entladung ausgleichen können, sollen an dem synthetischen Prozesse der Pflanze beteiligt sein.

Allgemeinen Anklang hat diese Hypothese, und wohl mit Recht, nicht gefunden. Es herrscht nicht immer Regenwetter, und eine Potentialdifferenz von 20—30 Volt kann als mitwirkender Faktor bei der Zerlegung der Kohlensäure nicht in Betracht kommen.

Wohl aber könnte die BERTHELOTsche Hypothese eventuell Berücksichtigung verdienen, wenn wir die beiden Faktoren, die wir bei der assimilierenden Tätigkeit der Pflanze die ausschlaggebende Rolle spielen sehen, nämlich das Chlorophyll und das Licht, mit in Rechnung setzen. Beschäftigen wir uns zunächst mit dem Chlorophyll!

Bestimmtes wissen wir über diesen so bedeutsamen Farbstoff nicht. Nicht einmal seine chemische Zusammensetzung ist genauer bekannt. Wir wissen nur, daß er, wie bereits erwähnt, von ähnlicher Konstitution wie der Blutfarbstoff ist und eine diesem entgegengesetzte Funktion auszuüben scheint. Wir sehen nun, daß seine Anwesenheit bei der Assimilation notwendig ist, ohne daß er doch selbst dabei eine mit dem Endprodukt derselben in nähere Beziehung zu setzende qualitative Veränderung zu erleiden scheint. Solche Reaktionsvorgänge, bei welchen ein anderer chemischer Stoff vorhanden sein muß, ohne daß doch dieser selbst an ihnen teilnähme, sind uns aber gerade in letzter Zeit so ungemein zahlreich bekannt geworden. Wir nennen solche Prozesse seit BERZELIUS katalytische. Besonders in der organischen Natur spielen sie bekanntlich eine außerordentlich bedeutsame Rolle. Die gesamte Enzymwirkung, deren grundlegende Bedeutung für die wichtigsten Vorgänge in den Organismen immer mehr erkannt wird, und die auch höchst wahrscheinlich bei der Assimilation eine bedeutsame Rolle spielt, ist eine solche katalytische; denn die Enzyme, von deren Anwesenheit jene Prozesse abhängen, erscheinen, mögen sie auch an ihnen in irgend einer Weise aktiven Anteil nehmen, nicht im Endprodukt derselben. Sie üben nur — und das ist das andere, besonders von OSTWALD betonte Kennzeichen der katalytischen Wirkung — einen Einfluß auf die Geschwindigkeit des chemischen Prozesses aus. Meistens beschleunigen sie den Ablauf desselben in außerordentlichem Maße, während wir ohne ihre Mitwirkung selbst in langen Zeiträumen kaum eine stoffliche Aenderung der in Frage kommenden Substanzen nachweisen können. In manchen Fällen üben sie auch eine verzögernde Wirkung aus.

Wenden wir diese Erscheinung auf das Chlorophyll an, so würden wir also, da die oben gekennzeichneten Momente der katalytischen

Wirkung auch auf diese Substanz zuzutreffen scheinen, ihr mit Löb[1]) vielleicht ebenfalls eine katalytische Wirkung zusprechen können. Wir würden eventuell sagen können, daß die Zerlegung der Kohlensäure, die durch bloße Einwirkung der Luftelektrizität sich in unmerklichem Grade vollzieht, durch die Gegenwart des Chlorophylls in außerordentlichem Maße beschleunigt wird.

Auch das Licht, der andere für den Eintritt der assimilierenden Tätigkeit der Pflanze notwendige Faktor, würde bei dieser Auffassung zu seinem Rechte kommen. Denn es handelt sich bei der Assimilation um einen sogenannten endothermen Prozeß, bei dem also Energie aufgespeichert wird. Während nun die Katalysatoren ihre beschleunigende Wirkung auf den chemischen Ablauf exothermer Prozesse, bei denen also Energie frei wird, ohne weiteres ausüben können, würde es bei dem endothermen Prozeß zum Eintritt dieser Wirkung noch einer Energiezufuhr aus irgend einer anderen Quelle bedürfen; und diese Quelle würde im vorliegenden Falle eben im Lichte liegen.

Ob diese ganze Auffassung, welche in Anbetracht des Vorhandenseins der atmosphärischen Elektrizität und des nunmehr gelungenen Nachweises der dissoziierenden und synthetisierenden Wirkung der stillen elektrischen Entladung auf Kohlensäure und Wasser sich uns immerhin aufdrängen muß, richtig ist, ist auf dem gegenwärtigen Standpunkt unserer Kenntnisse freilich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die Vorstellung, welche wir uns von dem für das Zustandekommen der Assimilation notwendigen Zusammenwirken von Licht und Chlorophyll gewöhnlich machen, geht bekanntlich dahin, daß dieses jenes zu chemischen Umsetzungen verwertet. Freilich ergab sich das merkwürdige Resultat, daß es durchaus nicht der kurzwellige Teil des Spektrums, also gerade der chemisch wirksame es ist, von welchem das Chlorophyll Nutzen zieht. Die Versuche mit Strahlenfiltern zeigten vielmehr, daß die roten und gelben Strahlen, also der hauptsächlich Wärme spendende Teil der Sonnenenergie, von dem Chlorophyll absorbiert und für seine assimilierende Tätigkeit verwendet werden. Nach den Erfahrungen jedoch, welche man in der Photographie mit den sogenannten Sensibilatoren gemacht hat, konnte in diesem Verhalten kein Widerspruch gefunden werden.

---

1) Sitzungsber. der Niederrhein. Gesellsch. für Natur- und Heilkunde zu Bonn 1903: Löb, Ueber natürliche und künstliche Synthesen. — Später ist Löb auf diese Anschauung freilich nicht mehr zurückgekommen.

Diese Substanzen, meist Farbstoffe, zeigen ebenfalls die Fähigkeit, Wärmestrahlen in chemisch wirksame umzusetzen. Setzt man den gegen Rot und Gelb unempfindlichen Silbersalzen, welche ja hauptsächlich für die photographischen Prozesse Verwendung finden, geringe Mengen einer solchen Substanz zu, so werden sie „sensibilisiert“, d. h. sie werden gegen rotes und gelbes Licht empfindlich. Würden wir unzweifelhafte Anhaltspunkte haben, auch die Tätigkeit des Chlorophylls als eine sensibilatorische anzusprechen, und würde diese als ausreichend erscheinen, um die chemische Zerlegung der Kohlensäure, die wir bei gewöhnlicher Temperatur *nur durch die hochgespannten Ströme des Induktionsapparates* zu stande kommen sehen, zu bewirken, so würde die Vermittlung einer elektrischen Einwirkung nicht in Frage kommen. Ob jenes aber der Fall ist, kann mit Sicherheit heute wohl ebensowenig behauptet werden. Auf der anderen Seite ist dagegen zu beachten, daß jene chemisch wirksamen Strahlen des kurzwelligen Teiles des Sonnenspektrums gerade bei der stillen elektrischen Entladung in ausgiebigstem Maße gespendet werden, und daß z. B. auch *Kathodenstrahlen*, deren chemische Wirksamkeit bekannt ist, und die ja doch bei der stillen elektrischen Entladung entstehen, ebenfalls *in der Sonnenstrahlung nachgewiesen sind.*

Es ist aber noch ein anderer Gesichtspunkt, welcher uns die stille Entladung bei der Assimilationstätigkeit der Pflanze in den Vordergrund zu rücken scheint. Wir wissen ja, daß der Energiekreislauf in der lebendigen Natur sich in der Weise vollzieht, daß bei der hauptsächlich reduzierenden Tätigkeit der Pflanze Energie aufgespeichert, bei der hauptsächlich oxydierenden Tätigkeit des Tieres Energie verbraucht wird. Die fortwährende Wärmeabgabe des Tieres ist ja der Beleg für diesen Energieverbrauch, für welchen durch die Aufnahme neuer Nahrungsstoffe immerwährend Ersatz geschaffen wird. Da nun die Pflanze die letzte Quelle ist, aus der sämtliche Organismen direkt oder indirekt ihren Bedarf an Energie beziehen, so fällt ihr die für alles organische Leben grundlegende Tätigkeit der Energieaufnahme zu. Deshalb verlaufen auch die chemischen Prozesse, durch welche die Pflanze die Energieaufnahme bezieht, wie wir schon vorhin bemerkt haben, *endotherm*, d. h. es wird bei ihnen Wärme latent, die Oxydationsvorgänge beim Tiere vollziehen sich *exotherm*, d. h. es wird Wärme frei. Es würde also für die Pflanze darauf ankommen, sich bei ihrer Assimilationstätigkeit einer Energiequelle zu bedienen, welche endothermatische chemische Prozesse in hohem Maße zu fördern geeignet ist. *Unter den Energie-*

formen jedoch, welche bei gewöhnlicher Temperatur endothermatische Prozesse begünstigen, steht an erster Stelle die dunkle elektrische Entladung.

Angesichts der Fähigkeit der dunklen Entladung, die für den Bestand des gesamten organischen Lebens grundlegenden Substanzen herzustellen, mag sich uns vielleicht noch ein weiterer Gesichtspunkt aufdrängen, der unser Augenmerk auf jene so wirkungskräftige Energieform zu lenken geeignet ist — der weiteste Gesichtspunkt, den wir bei der Erforschung der Naturvorgänge auf Grund des jeweiligen Standes unserer Naturkenntnis anzuwenden vermögen. Es handelt sich um die Berücksichtigung der Vorstellungen, welche wir uns jeweilig von dem Wesen der Materie bezw. der wirkenden Energieform überhaupt machen. Da haben nun, wie bekannt, gerade jene eigenartigen Vorgänge, die sich unter der Wirkung der dunklen elektrischen Entladung abspielen, deren Erforschung augenblicklich im Vordergrund des physikalischen Interesses stehen, und deren Anwendung in Form der Ionentheorie auch auf die physiologisch-chemischen Vorgänge sich von immer fruchtbareren Folgen zeigt, zu der Auffassung geführt, daß die Materie selbst nichts ist als ein relativ stabil gewordenes System jener Elektronen, die ja das eigentlich wirkende Agens bei der stillen Entladung ausmachen. Da würden wir es wohl nicht für befremdlich halten, wenn diese Energieform, die wir gemäß unseren heutigen Anschauungen für die Grundlage schon aller anorganischen Energie halten, und deren Tätigkeit sich als die hervorragendste Quelle für die Aufspeicherung potentieller Energie erwiesen hat, nun auch bei der Schaffung des organischen Substrates, in welchem sich die Energie der Natur zu ihrer höchsten Wirksamkeit konzentriert, eine Rolle spielen würde.

Wenn wir uns deshalb die Gesichtspunkte, welche bei der Frage nach der Wirkung der dunklen elektrischen Entladung auf die Bildung organischer Verbindungen aus anorganischen in Betracht kommen, noch einmal vergegenwärtigen, so werden wir wohl sagen müssen, daß wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse zwar keineswegs mit Sicherheit behaupten können, ob und inwiefern jene Energieform bei dem Aufbau des ersten organischen Assimilationsproduktes beteiligt ist, daß aber sowohl experimentelle wie allgemeine naturwissenschaftliche Gründe die Berücksichtigung dieser Energieform dem wissenschaftlichen Bewußtsein außerordentlich nahelegen. Vielleicht wird es nur einer noch weiter gehenden Klärung über das Verhältnis von

Licht und Elektrizität bedürfen, um diese Frage einer völligen Entscheidung entgegenzuführen.

Von einer noch weiter gehenden Bedeutung mögen uns jedoch die Löbschen Experimente für jenes andere Problem erscheinen, das wir eingangs als den ersten Teil der Kardinalfrage bezeichneten, welche sich dem Biologen auf seinem Gebiete entgegenstellt, das aber nicht nur für diesen das Grund- und Hauptproblem bedeutet, sondern überhaupt eine der tiefsten Fragen ist, welche sich der Menschengeist bei der Erforschung der Natur vorzulegen vermag. Es handelt sich um das trotz aller auf dasselbe verwandten geistigen Anstrengungen bisher noch immer so dunkle Problem der Urzeugung, das sich uns in dem Augenblick wieder mit ganzer Gewalt aufdrängen muß, wo es gelungen ist, mit Hilfe einer mächtigen Energieform aus denselben paar überall in der Natur verbreiteten einfachen Substanzen jene chemischen Verbindungen herzustellen, welche wir als das erste organische Assimilationsprodukt in den Lebewesen auftreten sehen. Ja, es gewinnt den Anschein, als ob die so außerordentlich hypothetischen Vorstellungen, welche wir uns bislang von jenem Urzeugungsvorgang gemacht haben, durch die Experimente mit Entladungsreaktionen zum ersten Male eine experimentell begründete Unterlage erhalten haben.

Wir wissen, daß mit Hilfe des Lichtes eine Synthese der Kohlehydrate aus Kohlensäure und Wasser außerhalb der Pflanze nicht zu erreichen ist. Da wir nun außer der elektrischen eine andere Energieform, welche diesen Effekt hervorbringen könnte, nicht kennen, es auch unwahrscheinlich ist, daß eine solche noch verborgen in der Natur irgendwo vorhanden sein könnte, und da wir gemäß unseren einleitenden Betrachtungen annehmen müssen, daß in Analogie zu dem Verhältnis von Phylogenese und Ontogenese die Natur auch bei der Schaffung des den organischen Gebilden zu Grunde liegenden Materials ehemals dieselben Wege gewandelt sein wird wie heute, d. h. daß sie mit dem Aufbau der Kohlehydrate den Anfang gemacht haben wird — man könnte diese dem biogenetischen Grundgesetz analoge Vorstellung in einem biochemo-genetischen Grundgesetz zum Ausdruck bringen —, so bleibt für die Herbeiführung der ursprünglichen Synthese der Kohlehydrate aus Kohlensäure und Wasser überhaupt gar keine andere Energieform übrig als die elektrische.

Eine genauere Ueberlegung wird uns aber diesen Modus der Urzeugung auch sofort in bester Uebereinstimmung mit den

geologischen Tatsachen zeigen. Denn wenn auch die elektrischen Spannungen, welche heute die Atmosphäre erfüllen, zur Zerlegung der Kohlensäure keinesfalls hinreichen oder dieselbe doch nur mit Hilfe einer immerhin problematischen katalytischen Wirkung des Chlorophylls zuwege bringen könnten, so verhält sich das doch mit den elektrischen Spannungen, welche in einer früheren geologischen Erdperiode in der Atmosphäre geherrscht haben müssen, ganz anders. Wir brauchen ja nur unseren Blick nach jenen blitzdurchzuckten Rauchwolken zu wenden, welche noch heute aus den Vulkanen bei erhöhter Tätigkeit aufsteigen, um uns eine Vorstellung von den enormen elektrischen Spannungen zu machen, welche in der Atmosphäre zu einer Zeit geherrscht haben müssen, in welcher die gesamte kaum erstarrte Rinde unseres Planeten den Anblick eines einzigen rauchenden Vulkans geboten haben mag. Solche Spannungen mußten allerdings völlig ausreichen, die Kohlensäure zu zerlegen, für welche eben dieselbe vulkanische Tätigkeit die ergiebigste, ursprünglich jedenfalls einzige Quelle darstellte. Setzen wir nun, was wir wohl jedenfalls tun müssen, diesen Vorgang in eine Zeit, in welcher das Wasser in tropfbar flüssiger Form sich niederzuschlagen schon begonnen hatte, so haben wir auch sofort die Kohlensäure in jener Form, aus welcher es Löb gelang, mit Hilfe der Elektrizität den Formaldehyd als direktes Reaktionsprodukt zu gewinnen. Und wie sich aus diesem bezw. aus der Einwirkung von Kohlenoxyd, Wasser und Wasserstoff unter der ferneren Wirkung der dunklen Entladung der Glykolaldehyd, d. h. der einfachste Zucker bildete, das haben wir ja gesehen. Schon die einfache Kondensation der Konfiguration (CO_2, H) mochte zur Kohlehydratbildung ausreichen.

So natürlich uns dieser Entstehungsmodus des ersten organischen Produktes nunmehr erscheinen muß, so sehr mögen wir uns doch in seiner Annahme noch bestärkt fühlen durch den außerordentlich wichtigen Nachweis, daß mit Hilfe ebenderselben Energieform, durch welche die Kohlehydratsynthese aus den einfachen Stoffen Kohlensäure und Wasser herbeigeführt wird, auch die Aufnahme jenes Elements, welches zur Eiweißsynthese noch hinzukommen muß, sich in der leichtesten Weise bewerkstelligt. Brauchte Löb zur Kohlehydratsynthese verhältnismäßig recht beträchtliche Spannungen, so hat Berthelot bereits gezeigt, daß zur Bindung des Stickstoffes durch Kohlehydrate schon eine Spannung von 12 Volt ausreicht. Was aber die Hauptsache ist und uns den direkten Weg auf die natürliche Eiweißsynthese weisen mag, so

zeigte BERTHELOT, daß dieser Stickstoff, den ja die Atmosphäre in unendlichen Mengen frei zur Verfügung stellt, in einer Form aufgenommen wird, welche die Grundlage für jene Bausteine darstellt, aus welchen wir uns nach den neuesten Forschungen das Eiweißmolekül aufgebaut denken müssen. Es ist die Amido- bezw. Imidogruppe, NH_2 oder NH an C gebunden, in welcher der Stickstoff in die Kohlehydrate eintritt[1]). Da wird es wohl kaum noch als eine allzu gewagte Hypothese erscheinen, wenn wir uns vorstellen, daß bei den weitgehenden Spaltungen, unter welchen die Bildung von Amidogruppen vor sich geht, jedenfalls unter Gegenwart von Sauerstoff Aldehyd- und Karboxylgruppen entstanden, die zur Bildung von Aminosäuren Anlaß geben mußten.

Damit sind wir aber unmittelbar an der Pforte angelangt, durch welche uns E. FISCHER jüngst bis tief in das Gebäude des Eiweißmoleküls hineingeführt hat. Denn bekanntlich ist es ihm gelungen, durch Zusammenkoppelung von Aminosäuren jene von ihm sogenannten Peptide herzustellen, deren nächste Verwandtschaft zu den Proteïnen er durch die sichersten Hilfsmittel, welche uns die chemische Forschung an die Hand gibt, nachweisen konnte. Es liegt wohl nichts näher, als auch die natürliche Eiweißsynthese sich auf diesem Wege vollzogen und im wesentlichen auch noch heute in den Pflanzen sich vollziehen zu denken. Der Neigung zur Polymerisierung, welche so viele stickstoffhaltige Atomkomplexe zeigen, folgend, mußten jene supponierten Aminosäuren von Beginn an in gerader Linie zu jenen hochmolekularen Produkten führen, welche die Grundlage alles lebenden Protoplasmas bilden.

Wir sehen: es sind nur noch wenige Lücken, welche die experimentelle Forschung auszufüllen braucht, um uns den Aufbau des organischen Materials aus anorganischem in geschlosser Reihe vor Augen zu führen. Und was uns für den von ihr eingeschlagenen Weg von vornherein einnimmt, das sind die einfachen Mittel, durch welche sie zu ihrem Ziel zu gelangen verspricht. Die primitivsten

---

1) Ueber die Bindung des Stickstoffes von organischen Substanzen s. BERTHELOTS Versuche, Compt. rend. T. 126, p. 616 f. und 681 f. — Mit diesen Experimenten würde übrigens die erste, bereits vor 30 Jahren von PFLÜGER in wissenschaftlicher Form begründete Urzeugungshypothese, nach welcher das Cyanradikal als die Grundlage des lebendigen Eiweißes zu betrachten ist (s. PFLÜGER, „Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen", sein Archiv, Bd. 10, 1875), eine glänzende Bestätigung erfahren.

überall in der Natur vorkommenden Stoffe bilden die Grundlage dieser Versuche. Der spiritus rector derselben aber ist jene Energieform, die nach unseren heutigen Anschauungen die Grundlage der Materie selbst ist. Aus ihr bauen sich die anorganischen „Elemente“ auf, und sie haucht ihnen auch schließlich organisches Leben ein. In nächster Beziehung zu ihr aber steht die strahlende Energie, vermittelst welcher die Pflanze noch heute die natürliche Synthese der organischen Substanzen bewerkstelligt.

Bei dem schnellen Fortschritt der Wissenschaft dürfen wir wohl hoffen, daß diese für unsere gesamte theoretische Erkenntnis wie die sich aus ihr ergebenden praktischen Konsequenzen so grundlegenden Fragen nach der bedeutungsvollen Förderung, welche sie durch die Experimente Berthelot's, Fischer's und nun zuletzt Löb's erfahren haben, alsbald ihrer völligen Lösung mögen entgegengeführt werden.

Referate.

Kassowitz, Max, Allgemeine Biologie. 4. Band: Nerven und Seele. Wien, Moritz Perles, 1906.

Ein knallrotes Streifband mit der Aufschrift: „Sensationell! Soeben erschienen: Professor Kassowitz, Nerven und Seele“ empfiehlt dem Leser den 4. Band dieses Buches. In der Tat will das Buch in erster Linie sensationell sein. Zwar war es bisher nicht üblich bei wissenschaftlichen Werken, daß der Verleger die Kritik vorwegnahm. Er pflegte sie den Fachgenossen zu überlassen. Aber hier trifft das Urteil beider zusammen. Sensation ist die Tendenz des Buches. Man wird unwillkürlich etwas an die Reklame erinnert, die in der Biologie bisher nur von Jaques Loeb in San Francisco liebevoll gepflegt wurde, aber wir machen offenbar in der Wissenschaft auch nach dieser Richtung hin Fortschritte. Das Porträt des Verfassers auf dem Titelbilde könnte den Anschein erwecken, als ob es sich um ein populäres Buch handelt, aber das wäre ein Irrtum, denn das Buch wendet sich offenbar nur an wissenschaftliche Kreise, da sein Hauptcharakter darin besteht, so ziemlich in allen Fragen die „herrschende Lehre“, die „übliche Auffassung“ zu verwerfen und die eigene Ansicht des Verfassers an ihre Stelle zu setzen. Wo, wie vielfach in der Physiologie, zwei Ansichten bestehen, werden in der Regel beide abgelehnt und eine dritte vom Verf. gewaltsam erfunden. Gegen Johannes Müller, Pflüger, Hering, Hermann, Rosenthal, Engelmann, Haeckel, Weismann, und wie sie alle heißen, die unsere „herrschenden“ biologischen Anschauungen geschaffen haben, wird polemisiert. Dieser negierende Zug zieht sich durch das ganze Buch. Ein Leser, der nicht selbst Fachmann ist und den Stand der biologischen Probleme selbst kennt, würde also ein völlig einseitiges und unzutreffendes Bild von dem Gebiete bekommen. Und dennoch, das, was der Verf. an eigenen Ansichten den bestehenden gegenüberstellt, beruht nicht etwa auf eigenen Untersuchungen, sondern auf der wilden Spekulation einer zügellosen Phantasie, die ihr Material in enormen Massen aus den Büchern und Arbeiten anderer zusammensucht. Es muß tatsächlich Staunen erwecken, was der Verf. mit größtem Fleiße alles zusammengelesen hat, Staunen, aber nicht Bewunderung, denn die ganz unglaubliche Menge von speziellen und allgemeinen biologischen Fragen, die hier erledigt werden, ist in keiner Weise gründlich verarbeitet. Die vielen Hunderte von Zitaten aus den Arbeiten anderer Forscher, die oft nur wenige Worte oder Zeilen umfassen, machen den Eindruck, als ob sie hauptsächlich dazu bestimmt seien, die Belesenheit und Bücherkenntnis des Verfassers ins rechte Licht zu setzen. Das führt zu einer großen Weitschweifigkeit, die durch die Breite der eigenen Spekulationen noch vermehrt wird.

Das Buch strotzt von haltlosen Annahmen, hingeworfenen Möglichkeiten, geistreichen Aperçus, ohne daß der Verf. sich die Mühe gemacht hätte, seine Spekulationen durch Experimente oder Beobachtungen auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

Was den sachlichen Inhalt betrifft, so ist es unmöglich, auf die Fülle von Fragen hier einzugehen, die in oberflächlicher Weise behandelt und mit einem Gespinst von Spekulationen umwoben werden. Es sind freie Phantasieen über die feinere Struktur der nervösen Elemente, über den Vorgang der Erregung, über die Nervenleitung, über Reflexe und Associationen, über Gehirnfunktionen und Sinnestätigkeit, über die Impulse der Atmung und Herztätigkeit, über Empfindung und Bewußtsein, über den Zusammenhang von körperlichen und psychischen Prozessen, über Vitalismus und Teleologie und vieles andere mehr.

Die Lebenserscheinungen werden hergeleitet aus dem Stoffwechselchemismus des Protoplasmas, speziell aus dem Zerfall labiler Moleküle und der Oxydation der Zerfallsprodukte. Die Hermann-Pflügersche Vorstellung von der intramolekularen Einfügung des Sauerstoffes wird abgelehnt, wobei der Verf. sich beklagt, daß ich auf die von ihm im 1. Bande seines Buches erhobenen Einwände gegen diese Auffassung in meiner „Biogenhypothese" nicht eingegangen bin. Er rekapituliert daher seine Argumente, acht an der Zahl, und findet, daß sie „schon jedes für sich, aber sicherlich in ihrer Gesamtheit schwerwiegend genug sind, um vor der Anwendung dieser Theorie auf die Nerven zu warnen". Diese sämtlichen acht Einwände, die sich für einen allgemein-physiologisch gebildeten Leser bei genauerer Prüfung von selbst erledigen, beruhen zum Teil auf der Oberflächlichkeit, mit welcher der Verf. andere Anschauungen behandelt, zum Teil auf seinen sehr naiven chemischen Vorstellungen und ich muß sagen, wenn keine anderen Einwände gegen die Biogenhypothese vorgebracht werden können als diese, dann resultiert daraus eine sehr willkommene Stütze für die letztere. Auch die physikalischen Vorstellungen des Verfassers scheinen auf demselben Niveau zu stehen wie die chemischen, wenigstens habe ich noch nie etwas von einer „negativen elektrischen Spannung" und einer „positiven elektrischen Spannung" gehört, aus denen der Verf. alle elektromotorischen Wirkungen der Nerven ableitet.

Die Sätze, die der Verf. über die Beziehungen körperlicher zu psychischen Vorgängen niederschreibt, zeigen, daß er hier nicht einmal gemerkt hat, wo eigentlich das Problem liegt.

Eine ernsthafte Berücksichtigung von wissenschaftlicher Seite kann das Buch nicht beanspruchen. Nein, das ist nicht die Weise, wissenschaftlich Biologie zu treiben!

Diese Kritik mag hart klingen, aber ich glaube, es ist an der Zeit, dagegen Front zu machen, daß die wissenschaftliche Literatur der Sensation nachgeht. Was wir brauchen, ist ruhige, sachliche Arbeit, nicht die Befriedigung persönlicher Sensationssucht.

Max Verworn (Göttingen).

Beaunis, H. e **Aducco, V.**, Elementi di Fisiologia umana. Vol. 2. Torino, Unione tipografico-editrice, 1901—1905.

Es ist die italienische Ausgabe des im Jahre 1889 erschienenen

französischen Lehrbuches der Physiologie von H. Beaunis. Will man aber den alten bekannten Originaltext mit dem vorliegenden vergleichen, so wird man kaum den ersten in dem letzteren wieder erkennen. Nur die wirklich gute Anordnung des Stoffes ist geblieben, im übrigen hat Aducco mit gewissenhafter Sorgfalt und großer Sachkenntnis alles zusammengefaßt und wiedergegeben, was die neue Literatur auf unserem Gebiete bis heute erbracht hat. Am Ende jedes Kapitels wird die, möchte ich sagen, vollständige Literatur des Gegenstandes angegeben; die äußere Ausstattung ist vorzüglich; zahlreiche Abbildungen und Tabellen erleichtern und bereichern die Darstellung, mit einem Worte: das vorliegende Werk der gesamten Physiologie kann mit Recht als Handbuch empfohlen werden. Das Werk ist jedoch noch nicht vollständig erschienen: die zwei bisher veröffentlichten starken Bände behandeln den folgenden Stoff.

Nach den Prolegomena über die allgemeinsten Kenntnisse der Physik und der Biologie folgt eine ausführliche Darstellung der Chemie der Ernährung und der physiologischen Chemie. Hierauf folgt als dritter Teil die allgemeine Physiologie und zwar zunächst die Cellularphysiologie (vielfach nach Verworns Lehrbuch dargestellt) und dann die Physiologie der Kreislaufsflüssigkeiten (Blut, Lymphe und Chylus); hierauf die eingehend behandelte Physiologie der Gewebe (Bindegewebe, Epithelien, Muskeln, Nervensystem) und schließlich als letzter Teil der allgemeinen Physiologie die allgemeine Physiologie des Organismus (Ernährung, Fortpflanzung).

In dem folgenden noch nicht erschienenen Teile sollen die Funktionen des Organismus, sowie die Beschreibung eines physiologischen Laboratoriums besprochen werden. Baglioni (Neapel).

Bottazzi, Fil., Principii di Fisiologia. Vol. 1: Chimica fisica. Milano, Società editrice libraria, 1905. 507 pp. mit 84 Abbildungen im Text.

Man kann nicht leugnen, daß die physikalische Chemie im biologischen und medizinischen Gebiet viele Anregung geschaffen hat. Auf Tritt und Schritt, besonders bei den Untersuchungen der jungen Physiologen, begegnet man in der Tat einer reichen Anwendung sowohl der Methoden wie vielfach der Theorieen dieser Wissenschaft, so daß man heutzutage mit dem Verfasser des vorliegenden Buches sagen kann, daß, wer jetzt Biologie treiben will und dabei die schon gemachten oder die möglichen Anwendungen der physikalischen Chemie vernachlässigt, „ein schon in der Geburt veraltetes Werk tut".

Andererseits ist es ziemlich schwierig und zeitraubend für einen Biologen, aus den Urquellen der oft eingehende mathematische oder physikalische Kenntnisse voraussetzenden Fachliteratur die Ergebnisse zu schöpfen, die man auf physiologische Probleme anwenden kann.

Diese Lücke hat Bottazzi, der sowohl als guter physikalischer Chemiker, wie als ausgezeichneter Physiologe gelten darf, mit dem vorliegenden Werk auszufüllen versucht, und wir können mit Recht sagen, daß er sein Ziel erreicht hat. Die grundlegenden Daten sowie die exakten Forschungsmethoden der theoretischen Chemie und Physik, soweit sie zu den biologischen Problemen Beziehung haben, hat er in

einer leicht verständlichen Form und eingehend hier wiedergegeben. Er bespricht andererseits ausführlich die Resultate, zu denen man bis jetzt in der Physiologie durch Anwendung der physikalischen Chemie gelangt ist, und wo die Fragen noch einer Antwort harren, schlägt er Wege und Mittel vor, auf denen man zur Lösung gelangen könnte.

Es ist also ein Buch, in dem man das bisher auf diesem Gebiete Bekannte zusammengefaßt findet und aus dem man andererseits vielfach Anregung zur weiteren Forschung schöpfen kann.

Viele Physiologen werden deshalb das vorliegende Werk in ihrer Bibliothek als angenehmen Gast begrüßen.

Hier will ich nur den Inhalt des Buches kurz wiedergeben.

Im I. Kapitel werden die allerersten theoretischen Begriffe der Physik und der Chemie definiert und besprochen: Energie, Materie, Arbeit, Kraft, die ersten Gesetze der Thermodynamik, die Maßeinheiten, die Elektrizitätseinheiten und hierauf die Atom- und Molekulartheorieen, die elektrochemischen Aequivalente, schließlich die Phasenregel und die Gleichgewichte von Systemen verschiedener Komponenten.

Im II. Kapitel werden die chemischen Gleichgewichte näher besprochen: das Gesetz der Massenwirkung, homogene und heterogene Gleichgewichte; hierauf die biologische Anwendung dieses Gesetzes am chemischen Vorgang zwischen Sauerstoff, Hämoglobin und Oxyhämoglobin. In demselben Kapitel wird dann die Löslichkeit der Gase in Flüssigkeiten und die Methoden zu deren Bestimmung behandelt. Sodann folgt eine in der Medizin wichtige Frage, die der Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure, die von diesem Standpunkt beleuchtet wird. Am Ende dieses Kapitels wird der Einfluß der Temperatur auf die chemischen Gleichgewichte besprochen.

Das III. Kapitel behandelt die Reaktionsgeschwindigkeit, sowohl theoretisch wie methodisch (Beschreibung des Kolorimeters, Dilatometers, Polarimeters).

Im IV. Kapitel werden die Erscheinungen der „Auslösung“ von Energie und der „Katalyse“ im allgemeinen behandelt, und wie immer, werden zunächst die diesbezüglichen Tatsachen der theoretischen Chemie erörtert und dann ihre in der allgemeinen Physiologie höchst wichtige Anwendung auf die Lebenserscheinungen und Vorgänge (Reize, „Spontaneität“, Reflex u. s. w.).

Im V. Kapitel werden die Fermente (Enzyme) und deren Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit besprochen. Zunächst werden die Katalysatoren und ihre allgemeinen Eigenschaften vorausgeschickt, und an sie schließt die Besprechung der Enzyme an (Einteilung der Enzyme, Natur der Enzyme, Untersuchung der Enzyme). Hierauf folgt die nähere, ausführliche Behandlung der Katalysatoren sowie der Enzyme.

Das VI. und VII. Kapitel beschäftigt sich eingehend mit den Diffusions- und Osmoseerscheinungen und dem osmotischen Druck. Zunächst werden die Lehren, dann die verschiedenen Methoden (biologische und physikalisch-chemische Methode: Kryoskopie) ausführlich besprochen.

Im Kapitel VIII folgt die elektrolytische Dissociation und die Ionenlehre (Theorieen und praktische Methoden).

Das lange IX. Kapitel faßt die bisherigen Ergebnisse zusammen,

zu denen man in der Physiologie durch Anwendung der Methoden und Theorieen der zwei vorangehenden Kapitel gelangt ist, und zwar werden zunächst in dieser Beziehung die Flüssigkeiten (Blut, Blutplasma und Blutserum, Pflanzensäfte, Harn), dann die Zellen (rote und weiße Blutkörperchen, Spermatozoen, Epithelialzellen, Zellen der Lymphknoten, der Leber, der Milz, der Niere), schließlich die Gewebe der Pflanzen und der Tiere besprochen.

Das X. Kapitel bespricht die Eigenschaften der Kolloide im allgemeinen (Ultramikroskop) und der Proteinsubstanzen insbesondere; im folgenden Kapitel werden die Viskosität und die Viskosimetrie behandelt.

Die Oberflächenspannung und das Verteilungsgesetz bilden den Gegenstand der zwei folgenden Kapitel.

Das XIV. Kapitel bespricht die Eigenschaften der organisierten Membranen. Die elektromotorische Kraft, die Methoden zur Messung derselben und ihre Anwendung in der Elektrophysiologie bilden den Gegenstand des ausführlichen XV. Kapitels.

Hierauf folgen die hydrolytische Dissociation, die Alkalimetrie und Acidimetrie der Tierflüssigkeiten; im letzten Kapitel werden die grundlegenden Sätze der Thermochemie besprochen.

Wie man sieht, sind hier alle Kenntnisse der Physik, Chemie und physikalischen Chemie berücksichtigt worden, mit denen ausgerüstet man in der Physiologie nunmehr arbeiten sollte.

Und damit stellt das vorliegende Buch die Prolegomena einer „allgemeinen Physiologie" dar, die der Verf. mit dem II. Bande herauszugeben verspricht. Baglioni (Neapel).

Brandt, K., Ueber die Bedeutung der Stickstoffverbindungen für die Produktion im Meere. (Beihefte zum Bot. Centralbl., Bd. 16, 1904, p. 383—402.)

Als Entgegnung auf einige Ausführungen Reinkes über die Stickstoffquellen der Meeresorganismen entwickelt Brandt ein vielfach durch neue Zahlenwerte belegtes Bild vom Kreislauf des Stickstoffes im Stoffwechsel des Meeres.

Eine gewaltige Menge N gelangt in Form unorganischer Verbinbindungen beständig durch die Flüsse ins Meer. Unter Zugrundelegung der bekannten Werte für den Transport des Rheines an derartigen Stoffen berechnet der Verf., daß die Menge unorganischer Stickstoffverbindungen, die dauernd dem Meere zugeleitet werden, so groß ist, daß im Laufe von 10 Millionen Jahren die ganze Masse des Weltmeeres in eine 0,3-proz. Lösung derartiger Verbindungen umgewandelt sein würde, d. h. das Meerwasser würde vergiftet sein. Diesem Zustande wirkt die Tätigkeit denitrifizierender Bakterien entgegen, die beständig aus Nitriten und Nitraten elementaren N frei machen; so kommt es, daß statt des Ueberflusses an Stickstoffverbindungen stets nur sehr geringe Mengen derselben angetroffen werden.

Bakterien entfalten ihre Lebenstätigkeit meist bei höherer Temperatur intensiver, als bei niederer, und so ist zu erwarten, daß in den tropischen und subtropischen Meeren die Vernichtung der Stickstoffverbindung eine viel raschere ist, so daß diese wichtigen Nährstoffe des

Phytoplanktons hier spärlicher vorhanden sind, woraus sich wohl die verhältnismäßige Armut der Tropenmeere an Organismen gegenüber dem massenhaften Leben der arktischen erklären könnte, jedenfalls, wenn es nicht denitrifizierende Bakterien geben sollte, die auch bei niederer Temperatur ihr Zerstörungswerk intensiv verrichten könnten. Diese Möglichkeit scheint nach den übereinstimmenden Ergebnissen von Untersuchungen in Nord- und Ostsee sowie in antarktischen Meeren (von Gazert auf der deutschen Südpolarexpedition) nicht realisiert zu sein; für alle aufgefundenen denitrifizierenden Bakterien lag das Lebensoptimum oberhalb 20°.

Entsprechend der Auffassung Brandts ergaben die Untersuchungen des Meerwassers auf N in Form von NH_3-Verbindungen, daß die warmen Meere viel ärmer an diesen sind, als die kälteren.

Nach Brandts Auffassung sind die anorganischen N-Verbindungen die einzige quantitativ in Betracht kommende Stickstoffquelle der Meeresorganismen, während Reinke einer Reihe von nitrifizierenden Bakterien: Azotobacter chroococcum und Clostridium pasteurianum, die den Luftstickstoff in weitem Umfange ausnutzen, eine wesentliche Rolle in der Stickstoffbilanz des Meeres zuweist, nachdem ihr Vorkommen im Meere erwiesen ist. Eine Entscheidung sucht Brandt durch Untersuchung der Frage herbeizuführen, ob die Menge gelösten N in Form von NH_3 ausreichen würde, um die Gesamtmenge des Eiweißstickstoffes zu decken, der in demselben Wasservolumen ententhalten ist. Die Untersuchung, die sich auf quantitative Planktonfänge (nach Hensen) stützt, führt zu dem Ergebnis, daß die Menge des anorganischen Stickstoffes jene des Eiweißstickstoffes in der Kieler Föhrde um das Doppelte bis Vierfache übertrifft, so daß keine Notwendigkeit vorliegt, andere Stickstoffquellen anzunehmen. Einige Bemerkungen über die Bilanz der Phosphor- und Kieselsäure sind mehr gelegentlicher Natur und noch nicht zu einem so vollständigen Bilde ausgearbeitet, wie die Stickstoffbilanz. A. Pütter (Göttingen).

Wasielewski, Th. v., Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen. 1. Heft, Untersuchungen über den Bau, die Entwicklung und über die pathogene Bedeutung der Coccidien. Leipzig, Joh. Ambrosius Barth, 1904.

Immer mehr fühlt man heutzutage in den medizinischen Wissenschaften das Bedürfnis, neben dem Studium der Bakterien und der von pathogenen Bakterien bedingten Erkrankungen das Studium der pathogenen Protozoen, vor allem nach dem Vorbilde der bekannten Malariauntersuchungen, zu fördern. Das vorliegende Werkchen wird deshalb für viele von Nutzen sein. Der Autor hat nämlich sich bemüht, die Hauptergebnisse, die auf diesem Gebiete bis jetzt vorliegen, unter Berücksichtigung der sämtlichen diesbezüglichen Literatur in einer klaren, zusammenhängenden Darstellung zusammenzufassen, und den Text durch zahlreiche Abbildungen und Tafeln zu erläutern.

Dieses Heft beschäftigt sich mit den pathogenen Coccidien, während das demnächst erscheinende 2. Heft die Hämosporidien behandeln wird.

Hier will ich nur auszugsweise den Inhalt des 1. Heftes wiedergeben.

Das erste Kapitel ist dem historischen Ueberblick über Deutung, Einteilung und Entwicklungsgang der Coccidien gewidmet. Die Mehrzahl der Protozoen-Parasiten zeigt die biologisch höchst interessante Tatsache, daß sie nämlich intracelluläre Parasiten sind, und zwar meistens von Epithelzellen. Ihre pathologische Bedeutung hängt nicht so sehr von giftigen Stoffen ab, die sie als Stoffwechselprodukte erzeugen (was für die Bakterien in einem so hohen Maße der Fall ist), sondern von den mechanischen Reizen oder vielmehr von ausgedehnten Zell- und Gewebsverlusten, die sie in ihrem Wirt anstiften.

Folgende Zusammenstellung verdient hier wiedergegeben zu werden:

Die Entwicklung der Sporozoen.

	Gregarinen	Coccidien	Haemosporidien
Wachstum der Sporozoiten	teils als Zell-, meist Gewebschmarotzer	stets als Epithelschmarotzer	stets als Blutzellschmarotzer
Ungeschlechtliche Vermehrung	nur wenig bekannt, dann als Gewebsschmarotzer	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
Bildung der Geschlechtszellen	extracellulär	stets in Epithelzellen	stets in Blutzellen
Befruchtung	extracellulär	teils innerhalb, teils außerhalb von Wirtszellen	außerhalb von Zellen (meist im 2. Wirtstier)
Geschlechtliche Vermehrung	außerhalb des Wirtstieres	teils innerhalb, teils außerhalb des Wirtstieres	als Gewebsschmarotzer (meist im 2. Wirtstier)

Das zweite Kapitel bespricht ausführlich den Bau und die Entwicklung der Kaninchencoccidiose, Eimeria cuniculi (Schmarotzer der Zellen des Darmepithels und der Leber). Im dritten Kapitel wird die Literatur zusammengefaßt über den Erreger einer Coccidienseuche bei Vögeln (Diplospora lacazei), der ebenfalls in den Zellen des Darmepithels als Parasit vorkommt.

Das vierte Kapitel beschäftigt sich mit einer ähnlichen Coccidienseuche bei Katzen, Hunden und anderen Wirtstieren (Diplospora bigemina).

Als Anhang beschreibt der Verf. einen anderen Zellschmarotzer, der sich im Darminhalt (und Leber) von Wasserschnecken (insbesondere Planorbis cornua) in großer Häufigkeit findet und der ebenfalls zu der Coccidiengruppe gehört: für diesen Schmarotzer schlägt der Verf. den Namen von „Pfeifferinella ellipsoides“ vor.

Baglioni (Neapel).

Müller, Arno, Die Assimilationsgröße bei Zucker- und Stärkeblättern. (Jahrb. für wissensch. Botanik, Bd. 40, 1904.)

In seiner Arbeit „Der Sinn der Mykorrhizenbildung“ (1900) hat F. Stahl die Hypothese entwickelt, daß die Bildung von Mykorrhizen in einem Zusammenhang mit der erschwerten Aufnahme der in dem Wasser des Bodens gelösten Nährsalze stehe. (Unter Mykorrhizen versteht man sogenannte „Pilzwurzeln“, also Wurzeln, welche in Symbiose mit gewissen Pilzen leben.)

Nun kommen aber auf denselben Standorten Pflanzen vor, die Pilzwurzeln, und ebenso solche, die keine besitzen. Daraus ergibt sich, daß noch Momente hinzutreten müssen, welche einerseits die selbständige Ernährung gestatten, bei anderen Pflanzen aber dieselbe ausschließen.

Stahl hatte beobachtet, daß bei mykorrhizenbesitzenden Pflanzen die Transpiration geringer sei, als bei nicht mykophyten. Infolge der geringeren Wasserversorgung (und damit zusammenhängend geringeren Stoffneubildung) werden die mykophyten trägewüchsiger. Ihre Transpiration ist geringer, sie bilden bei der Assimilation in ihren Blättern nur Zucker und keine Stärke. Stark transpirierende Pflanzen hingegen bilden in kurzer Zeit Stärke. Die Lösung der Frage nun, ob einerseits zwischen den zuckerbildenden und mykorrhizenführenden Pflanzen, andererseits zwischen den Stärkebildnern und mykorrhizenfreien Pflanzen Beziehungen beständen, war die Aufgabe A. Müllers. Nach seinen Untersuchungen kann diese Frage bejaht werden. Der Verfasser konnte nachweisen, daß die Zuckerblätter in der Produktion an Kohlehydraten während eines Tages hinter den Stärkeblättern zurückstehen. Während die ersteren schnell das Maximum ihrer Gesamtproduktion erreichen, dauert die Produktion der letzteren bis zum Abend hin. Bei den Zuckerblättern liegt ferner die Grenze für die Anhäufung von Kohlehydraten niedriger als bei Stärkeblättern. Müller ist der Ansicht, daß der wechselnde Wassergehalt und die Schnelligkeit des Wasserersatzes das verschiedene Verhalten der beiden Blatttypen bezüglich ihrer stündlichen Assimilation erklären.

Diesen Untersuchungen folgen noch solche über die assimilatorische Leistungsfähigkeit von Schatten- und Sonnenblättern.

E. Küster hatte die Schattenblätter als Gewebshypoplasien, welche auf einem jungen Entwicklungsstadium stehen bleiben, aufgefaßt und sie als Hemmungsbildungen angesprochen. Dem widersprechen Müllers Untersuchungen, der sie für Anpassungserscheinungen hält.

W. F. Bruck (Gießen).

Berthold, G., Untersuchungen zur Physiologie der pflanzlichen Organisation. 2. Teil, 1. Hälfte. Leipzig 1904.

In einer längeren Einleitung erläutert der Verfasser die Gesichtspunkte, welche er für die Beurteilung der Probleme der pflanzlichen Organisation vom physiologischen Standpunkt aus für maßgebend hält. Dabei unterzieht er die leitenden Prinzipien anderer Autoren bei der Behandlung desselben Gegenstandes einer eingehenden Kritik. In erster Linie wendet sich Berthold gegen die Betrachtungsweise Haberlands. Indem letzterer „eine auf der Erkenntnis der Endursachen beruhende Erklärung der morphologischen Tatsachen“ darin erblickt, „wenn der Nachweis des Zusammenhanges zwischen morphologischem Bau und physiologischer Leistung erbracht und gezeigt wird, daß die Ausgestaltung der einzelnen Teile mit Rücksicht auf die von ihnen zu erfüllenden physiologischen Funktionen mehr oder minder zweckentsprechend ist — — —“, gibt Haberland nach des Verfassers Ansicht nicht die Darstellung einer physiologischen, als vielmehr einer teleologischen, biologischen Anatomie. Dieser Behandlung des Stoffes steht entgegen, daß viele Organisationsverhältnisse gar nicht

die Wirkungen von zweckmäßigen Anpassungen sind. Sie sind nur dann richtig zu verstehen, wenn man sie „als den Ausfluß des elementaren inneren Mechanismus der Pflanze“ betrachtet. Die Erforschung desselben, und besonders der speziellen Differenzierungsverhältnisse des Parenchyms bezeichnet (nach dem Verf.) den Weg, den eine rationelle physiologische Anatomie gehen muß. BERTHOLD nimmt an, daß in jedem plasmatischen Körper eine Summe von Substanzen nach bestimmten Gesetzen zusammenwirken. Und zwar sollen diese Substanzen wieder „zu ungleichwertigen Systemen höherer Ordnung zusammengefügt“ sein. Demnach läge ein Mechanismus vor, welcher, aus differenten Teilen bestehend, verschiedene physiologische Leistungen auszuführen habe.

Zur Feststellung der zwischen den Organisations- und Differenzierungsprozessen des Organismus bestehenden Beziehungen zu den sie begleitenden chemischen Vorgängen bedient sich der Verfasser der mikrochemischen Untersuchung. Hierbei macht er auf die Mängel makrochemischer Untersuchungen aufmerksam. Unter den mikrochemisch nachweisbaren Inhaltsstoffen der Zellen werden nur Zucker, Stärke und Gerbstoff berücksichtigt, trotzdem aber eine Menge Resultate aus Einzeluntersuchungen erbracht. Mittelst seiner Methodik gelingt es beispielsweise dem Verfasser, gewisse gesetzmäßige Unterschiede im Bau und der Organisation innerhalb der verschiedenen topographischen Regionen nachzuweisen. Hierbei zeigt er unter anderm, in welcher Weise Substanzen im Organismus gesetzmäßig verteilt sind, in welcher Weise Richtung und Gefälle des Abflusses verläuft und Ansammlungsorte von Substanzen sich bilden, sei es daß Ueberfluß oder Mangel an ihnen sich geltend macht. Interessant sind die Untersuchungsergebnisse BERTHOLDS, welche die chemischen Veränderungen bei der Entwicklung des Sprosses betreffen (welchen Gang vom Vegetationspunkt aus die Stoffablagerungen nehmen).

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in fünf Abschnitte. I. Morphologie des typischen Sprosses. II. Das Mark. III. Die primäre Rinde. IV. Der Verlauf der Entwicklung in Mark und Rinde. V. Zusammenfassende Uebersicht über die Entwicklung und Rhythmik des Sprosses.

W. F. BRUCK (Gießen).

Lilienfeld, Maurice, Ueber den Chemotropismus der Wurzel. (Berichte d. Deutsch. Bot. Gesellsch., 1905.) [Vorläufige Mitteilung.]

Seit den bekannten Untersuchungen PFEFFERS über die Chemotaxis der Samenfäden von Farnkräutern ist über die Anlockung von niederen Organismen, Pollenschläuchen, Wurzeln etc. durch chemische Agentien viel gearbeitet worden. Unter anderem haben sich NEWCOMBE und RHODES (1904) besonders mit dem Chemotropismus der Wurzeln befaßt. Ihre Untersuchungen sind aber nicht einwandsfrei, da, wie überhaupt bei verschiedenen früheren Experimenten, nicht genau entschieden werden kann, ob die tropischen Krümmungen nicht traumatotropischer oder aërotropischer Natur sind. Daher liegt der Hauptwert der vorliegenden Untersuchung in der Versuchsmethodik des Verfassers, die Einblick in eindeutig chemotropische Krümmungen gewährt. LILIENFELD benutzte runde Glasschalen, welche er mit einer Lösung 3-proz. Gelatine

in destilliertem Wasser füllte und bei denen er nach dem Erstarren genau in der Mitte in ein Loch das chemische Agens gelöst hineinbrachte. In einer Entfernung von 15—40 mm von dem mittleren Loch wurden dann Keimpflanzen vorsichtig in die Gelatine hineingestoßen und das Ganze während 24—48 Stunden verdunkelt. Es leuchtet ein, daß bei diesem Versuch eine Störung durch Aërotropismus nicht eintreten kann. Auch der Methodik NEWCOMBES und RHODES bediente sich der Verf. vergleichsweise. Dabei gelang ihm der Nachweis, daß bei Anwendung von typischen Giften die Wurzeln positive Krümmungen nach den Agentien hin ausführten, während nach seiner verbesserten Methode, wie anzunehmen war, gerade negativ-chemotropische Krümmungen ausgeführt wurden. Ueber die anderen Resultate soll nach dem Erscheinen der vollständigen Veröffentlichung berichtet werden. W. F. BRUCK (Gießen).

Molisch, Hans, Ueber Heliotropismus, indirekt hervorgerufen durch Radium. (Ber. d. Deutsch. Bot. Gesellsch., 1905.)

Ueber die physiologischen Wirkungen des Radiums auf den pflanzlichen Organismus sind von DIXON und WIGHAM, sowie von KOERNICKE Untersuchungen angestellt worden. Die letzteren sind vom Ref. im vorigen Jahrgange dieser Zeitschrift bereits besprochen worden. DIXON und WIGHAM wiesen nach, daß Radiumstrahlen sowohl an höheren wie niederen Pflanzen Wachstumshemmungen und andere Entwickelungsstörungen hervorzurufen im stande wären. Es gelang ihnen aber nicht, mittels des von dem Radiumbromid ausgehenden Lichtes phototaktische oder heliotropische Wirkungen nachzuweisen. Neuerdings ist nun MOLISCH der exakte Nachweis gelungen, daß Radium deutlichen positiven Heliotropismus hervorzurufen vermag — wenn auch indirekt. Die von dem Ehepaar CURIE entdeckte Erscheinung, daß radioaktive Substanzen die Phosphoreszenz gewisser Körper erregen, benutzte der Verf. als Ausgang bei seinen Untersuchungen. Für diese erwies sich als besonders geeignet eine Mischung von Radium mit pulverisierter Zinkblende, welche längere Zeit die Phosphoreszenz hervoruft, als das sonst zu gleichem Zwecke angewandte Bariumplatincyanür. Die Mischung des Radiumpräparates und der Zinkblende, welche in eine luftdicht verschlossene Glasröhre gebracht wurde, hatte die Eigenschaft, andauernd zu leuchten. (Der Verf. vergleicht dieses Licht mit dem von gewissen Leuchtbakterien hervorgerufenen „Bakterienlicht“.) Als Versuchsobjekte benutzte MOLISCH Keimpflanzen von Vicia Faba und Ervum Lens, welche bereits nach 1 Tage (bei einer Entfernung von 3 cm von der Lichtquelle) auffallend stark positiv-heliotropisch reagierten. Wurde die Entfernung vergrößert, so wurde die Wirkung bis zum allmählichen Aufhören schwächer. Auch mit Fruchtträgern des Schimmelpilzes Phycomyces nitens hat der Verf. experimentiert, an diesen aber keine heliotropischen Wirkungen hervorrufen können. Diese Untersuchungsergebnisse sind von KOERNICKE noch erweitert worden. Ihm gelang es nicht nur indirekt mit Hilfe von Zinkblende (MOLISCH), sondern direkt mit Radiumbromid, das in Glasröhrchen eingeschlossen war, positiv-heliotropische Wirkungen an Phycomyces hervorzurufen. Ueber diese Versuche soll späterhin noch eingehend berichtet werden.

W. F. BRUCK (Gießen).

Sammelreferate.

Die Vorgänge in den Elementen des Nervensystems[1]).

Von MAX VERWORN.

Die Vertiefung der physiologischen Forschung in cellularer Richtung hat wie auf vielen anderen Gebieten, so auch auf dem Gebiete des Nervensystems unsere Wissenschaft seit einigen Jahren vor eine Reihe von neuen Aufgaben gestellt, an deren Bearbeitung man noch vor einem Dezennium kaum zu denken wagte. Stand in der verflossenen Periode besonders die Ermittelung der Lokalisation spezifischer Funktionen in den einzelnen Teilen des Nervensystems im Vordergrunde des wissenschaftlichen Interesses, so tritt heute dazu die weitere Frage nach den Vorgängen, die sich in den Elementen des Nervensystems abspielen.

In dieser großen Frage hat zwar ein einzelnes Problem schon seit langer Zeit ein besonderes Interesse und eingehende Bearbeitung gefunden, leider ohne ein dem enormen Aufwande an Mühe und Geist entsprechendes Ergebnis, das ist das Problem der Erregungsleitung in der Nervenfaser. Für die Formulierung und Bearbeitung anderer Teilprobleme der großen Frage nach den Vorgängen im Nervensystem mußte aber erst die anatomisch-histologische Forschung die Grundlage schaffen. Das ist in den beiden letzten Dezennien dank den epochemachenden histologischen Arbeiten von GOLGI, RAMÓN Y CAJAL, KÖLLIKER, RETZIUS, HIS, LENHOSSÉK, NISSL, MARINESCO, APÁTHY, BETHE und vielen anderen bis zu einem ge-

1) Das vorliegende Sammelreferat ist die etwas erweiterte Form eines auf dem XV. internationalen medizinischen Kongreß zu Lissabon (April 1906) in der physiologischen Sektion erstatteten Berichtes über den heutigen Stand unserer Kenntnisse von den Vorgängen im Nervensystem.

wissen Grade geschehen. Das scheinbar unentwirrbare Filzwerk von Zellen und Fasern, das die zentralen Teile des Nervensystems bildet, hat begonnen, sich uns in ein zwar sehr kompliziertes, aber doch streng und bis in die feinsten Verhältnisse hinein geordnetes System von Elementarbestandteilen aufzulösen, aus dem wir wenigstens einzelne wichtige Gruppen und Zusammenhänge bereits mit Klarheit herausgeschält haben. Allerdings sind auch heute noch immer manche und sogar fundamentale histologische Fragen Objekt lebhafter Kontroverse, indessen ist doch für die physiologische Forschung der Boden so weit vorbereitet, daß jetzt immer dringender die Anforderung an uns herantritt, einen Schritt weiter zu gehen und die Frage zu beantworten: Was geschieht in den Elementen des Nervensystems beim Ablauf bestimmter subjektiver oder objektiver Erscheinungen?

Diese Frage hat für die verschiedenartigsten Wissenschaftsgebiete die allergrößte Bedeutung. Der Physiologe stößt überall immer wieder in unserem Körper auf die Abhängigkeit der Lebenserscheinungen vom Nervensystem. Das Nervensystem ist das dominierende System unseres Organismus. Dem Psychologen sind ohne die Kenntnis der Vorgänge im Nervensystem die Hände gebunden, denn der wichtigste Teil der Bedingungen für das Zustandekommen der Empfindungen und Vorstellungen, Gedanken und Gefühle liegt in diesen Vorgängen. Der Kliniker, vor allem der Psychiater und der Neurologe, geht völlig im Dunkeln und ist hilflos der Führung rein äußerlicher Momente überliefert, wenn er nicht weiß, was im Nervensystem passiert. Man hat also allgemein das größte Bedürfnis, so tief wie irgend möglich in die Vorgänge einzudringen, deren Schauplatz die Elemente des Nervensystems bilden.

Vor 8 Jahren habe ich schon einmal versucht, in kurzer programmatischer Weise Schemata von den Prozessen in den nervösen Elementen zu entwickeln [1]). Selbstverständlich haften diesem ersten Versuche im einzelnen alle Mängel einer provisorischen Pionierarbeit an. Indessen glaube ich, daß das allgemeine Prinzip, das ich dabei befolgte, unbedingt den Ausgangspunkt bilden muß, von dem aus alle Versuche, tiefer in die feineren nervösen Vorgänge einzudringen, ihren Weg nehmen müssen. Ich meine das Prinzip, die Erforschung der nervösen Prozesse anzuknüpfen an unsere allgemein-physiologischen Erfahrungen über

1) Max Verworn, Beiträge zur Physiologie des Zentralnervensystems, Teil I, Jena 1898.

die Vorgänge in der lebendigen Substanz. Das Ergebnis einer längeren Reihe von speziellen Arbeiten, die wir seitdem im Göttinger physiologischen Laboratorium der Erforschung der nervösen Prozesse gewidmet haben, und das Ergebnis der neueren Arbeiten anderer Forscher hat mir den Beweis dafür geliefert. Wenn ich es also heute unternehme, Bericht zu erstatten über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse von den Vorgängen im Nervensystem, so steht mir glücklicherweise ein viel umfangreicheres Material zur Verfügung als in dem eben erwähnten ersten Versuche, und ich kann unter Zuhilfenahme älterer Erfahrungen auf Grund dieser neueren Arbeiten ein etwas vollkommeneres Uebersichtsbild von diesen Dingen entwerfen. Selbstverständlich enthält auch dieses Bild noch sehr empfindliche Lücken. Wir stehen ja hier noch im Anfang. Auch werden wir in der Erforschung der nervösen Vorgänge zunächst überhaupt nur soweit vordringen können, wie unsere allgemein physiologischen Erfahrungen über die Vorgänge in der lebendigen Substanz bis jetzt reichen. Hier ist uns in der spezielleren Analyse des Stoff- und Energiegetriebes der Zelle noch immer eine Grenze gezogen, die nur sehr allmählich Schritt für Schritt weiter hinausgerückt werden kann.

I. Das Substrat der nervösen Prozesse.

Ehe ich mich zu den Vorgängen selbst wende, die sich im Nervensystem abspielen, scheint es mir unerläßlich, die Frage nach der Differenzierung der nervösen Elemente zu berühren.

Solange man Nervenfasern und Ganglienzellen kennt, so lange hat man sich auch über die Beziehungen dieser beiden Arten nervöser Elemente zueinander gestritten. Bald hat man diese Beziehungen als die denkbar engsten hingestellt, bald hat man beiden Elementen eine große Unabhängigkeit voneinander zugeschrieben, und damit hat auch die physiologische Würdigung jedes einzelnen etwas geschwankt. Es ist und bleibt das unvergängliche Verdienst Golgis, uns zum ersten Male den Verlauf und Zusammenhang der Nervenfasern und Ganglienzellen auf weite Strecken des Nervensystems hin anschaulich vor Augen geführt zu haben. Hauptsächlich mit der Golgischen Methode ist Klarheit gebracht worden in die komplizierten anatomischen Verhältnisse der Bahnen und Stationen des zentralen Nervensystems. Es war aber auch die Golgische Methode, wenigstens in der von Ramón y Cajal verwendeten Form, die den Hauptanstoß gab zur Aufstellung der „Neuronlehre", jener Lehre, deren Kernpunkt darin liegt, daß der Achsenzylinder der Nervenfaser nur ein

besonders differenzierter Fortsatz der Ganglienzelle sei, und daß das ganze Nervensystem aus Ketten von solchen in bestimmter Ordnung aneinander gereihten cellularen Einheiten oder „Neuronen" bestehe. Die schon vorher bekannten pathologischen Tatsachen der Degeneration, speziell das WALLERsche Gesetz der Degeneration eines peripherischen Nervenendes nach Durchtrennung seines Zusammenhanges mit dem Zentrum, und ferner die HISschen Beobachtungen über das Auswachsen der Achsenzylinder aus den Ganglienzellneuroblasten bei der Entwickelung des Zentralnervensystems schienen der Neuronlehre eine so fest fundierte Grundlage zu geben, daß ihre Vorstellungsweise mit Recht bald das gesamte anatomische, physiologische und klinische Denken beherrschte. Es waren keine gesicherten Tatsachen bekannt, die der Neuronlehre in ihrer Grundauffassung Schwierigkeiten bereiten konnten. Dennoch fehlte es bekanntlich nicht an vereinzelten Einwänden. APÁTHY und im Anschluß an ihn BETHE suchten die Neuronlehre zu erschüttern. Wenn auch diese Versuche durchaus nicht genügend Ueberzeugungskraft besaßen, um der Neuronlehre ernstliche Schwierigkeiten zu machen [1]), so riefen sie doch weitere Nachprüfungen fraglicher Punkte hervor, deren Ergebnis auch einzelne andere Forscher veranlaßte, der Neuronlehre entgegenzutreten. So erklärte ihr NISSL [2]) den Krieg, und neuerdings ist auch OSKAR SCHULTZE [3]) durch eigene Untersuchungen über die Entwickelung des peripherischen Nervensystems veranlaßt worden, den Begriff des Neurons zu bekämpfen.

Die Einwände, welche man gegen die Neuronlehre gemacht hat, sind sehr verschiedener Art, und die Vorstellungen, welche man ihr gegenübergestellt hat, sind sehr heterogener Natur. Vor allen Dingen sind dabei folgende zwei Dinge scharf auseinanderzuhalten, die zwei voneinander völlig unabhängige Probleme enthalten:

1) Das eine ist die Frage: Bildet Ganglienzelle und Achsenzylinder eine einzige cellulare Einheit, oder entsteht der Achsenzylinder aus eigenen Zellen?

---

1) Vergl. HOCHE, Die Neuronenlehre und ihre Gegner, Berlin, Hirschwald, 1899, und MAX VERWORN, Das Neuron in Anatomie und Physiologie, Jena, Gustav Fischer, 1900.

2) NISSL, Die Neuronenlehre und ihre Anhänger, Jena 1903.

3) O. SCHULTZE, Ueber die Entwickelung des peripheren Nervensystems. Verh. d. Anat. Ges. zu Jena 1904. — Derselbe, Weiteres zur Entwickelung der peripheren Nerven. Verh. d. Phys.-med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 37, 1905. — Derselbe, Beiträge zur Histogenese des Nervensystems. I. Ueber die multicelluläre Entstehung der peripheren sensiblen Nervenfaser. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 66, 1905.

2) Das andere ist die Frage: Spielen sich die spezifisch nervösen Prozesse in den Ganglienzellen ab, und dienen die Fasern nur der Leitung, oder sind die Nervenfasern Sitz der nervösen Prozesse, und haben die Ganglienzellen nur trophische Funktion?

Die erstere Frage ist eine rein histogenetische Frage. Mit ihrer Entscheidung steht und fällt der Begriff des Neurons. Für die Entscheidung dieser Frage verdient die Nachprüfung des Resultates der alten Versuche von PHILIPPEAUX und VULPIAN durch BETHE[1]) und später durch VAN GEHUCHTEN[2]) und BARFURTH[3]) entschieden Berücksichtigung. Diese Forscher beobachteten nach Durchschneidung der peripherischen Nerven und Verhinderung der Wiederherstellung eines Kontaktes zwischen zentralem und peripherischem Stumpf im letzteren zunächst eine Degeneration, dann aber eine Regeneration der Nervenfasern, bei jungen Tieren sogar bis zur Wiederherstellung der Leitungsfähigkeit. Damit harmoniert auch im allgemeinen das Ergebnis der Transplantationsversuche, welche BRAUS[4]) mit den Extremitätenanlagen bei Unkenlarven vornahm und bei denen er fand, daß auch nach Ausschaltung des zentralen Ganglienzell-Einflusses sich peripherische Nervenfasern allein unter dem Einflusse der SCHWANNschen Kerne entwickelten. Indessen stehen diesen Beobachtungen Angaben von MÜNZER[5]), LANGLEY und ANDERSON[6]), MONTI[7]) und LENHOSSÉK[8]) entgegen, die sämtlich die Regeneration auf ein Hineinwachsen feinster Fibrillen in den peripherischen Stumpf

---

1) BETHE, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903.

2) VAN GEHUCHTEN, Considérations sur la structure interne des cellules nerveuses et sur les connexions anatomiques des neurones. Névraxe, T. 6, 1904.

3) BARFURTH, Die Regeneration peripherer Nerven. Verh. d. Anat. Ges. auf der XIX. Vers. in Genf 1905.

4) BRAUS, Experimentelle Beiträge zur Frage nach der Entwickelung peripherer Nerven. Anat. Anzeiger, Bd. 26, 1905.

5) E. MÜNZER, Gibt es eine autogenetische Regeneration der Nervenfaser? Neurol. Centralbl., 1902. — Derselbe, Zur Frage der autogenen Nervenregeneration. Erwiderung an A. BETHE. Neurol. Centralbl., 1903.

6) LANGLEY and ANDERSON, On autogenic Regeneration in the Nerves of the Limbs. Journ. of Physiol., Vol. 31, 1904.

7) MONTI in Diskussion auf der XIX. Vers. d. Anat. Gesellsch. zu Genf 1905.

8) LENHOSSÉK, ebenda.

zurückführen. Auch die Befunde von HARRISON[1]), der die Anlagen der SCHWANNschen Zellen bei Fischlarven entfernte und trotzdem in dem betreffenden Gebiete Nervenfasern ohne Scheide sich entwickeln sah, harmonieren nicht mit BETHES Beobachtungen. So bleiben die Erfahrungen über die Degenerations- und Regenerationserscheinungen der isolierten peripherischen Nervenfaser vorläufig unbefriedigend. Dagegen könnten die neuen Untersuchungen von OSKAR SCHULTZE[2]) über die Histogenese der peripherischen Nerven bei der Froschlarve in viel höherem Maße geeignet scheinen, einen der Grundpfeiler der Neuronlehre zu erschüttern. SCHULTZE beschreibt mit sehr großer Klarheit gegenüber den früheren HISschen Angaben über das Auswachsen der Nervenfaser aus dem Neuroblasten die Entstehung und Entwickelung der peripherischen Nerven aus den SCHWANNschen Zellen. Ich muß gestehen, daß, wenn sich die Angaben von SCHULTZE in vollem Umfange bestätigen sollten, für mich der Zeitpunkt gekommen wäre, wo ich den Begriff des Neurons fallen lassen würde. Die WALLERsche Degeneration wäre dann nichts anderes als eine Inaktivitätsatrophie. Indessen vorläufig, ehe ich mich zu einem solchen Schritt entschließe, scheint es mir zweckmäßig, noch weitere histologische und entwickelungsgeschichtliche Untersuchungen der fraglichen Verhältnisse abzuwarten. Wir können das um so eher, als die Frage, ob der Nerv einen Ausläufer der Ganglienzelle bildet oder ob er eine Kette von eigenen Zellen repräsentiert, vorläufig für den Physiologen ohne jede Bedeutung ist.

Ganz anders steht es mit der zweiten Frage, mit der Frage nach der funktionellen Bedeutung von Ganglienzelle und Nervenfaser. Diese rein physiologische Frage ist in Wirklichkeit von der Neuronlehre völlig unabhängig und bleibt unberührt, ob der Begriff des Neurons steht oder fällt. In dieser Frage hat aber BETHE[3]) Anschauungen geäußert, die durch physiologische Tatsachen direkt widerlegt werden können. Während man seit langer Zeit immer die Ganglienzellen als den Sitz der spezifisch nervösen Prozesse und die Nervenfaser lediglich als Leitungsbahn angesehen hatte, nimmt BETHE die schon vor längerer Zeit einmal von NANSEN[4]) geäußerte Ansicht

1) HARRISON, Neue Versuche und Beobachtungen über die Entwickelung der peripheren Nerven der Wirbeltiere. Sitzungsber. d. Niederrhein. Ges. f. Nat.- u. Heilkunde, Bonn 1904.

2) OSKAR SCHULTZE, l. c.

3) BETHE, Die anatomischen Elemente des Nervensystems und ihre physiologische Bedeutung. Biolog. Centralbl., Bd. 18, 1898.

4) NANSEN, The structure and combination of the histological

auf, daß die Ganglienzelle nur nutritorische Funktion habe, und meint, daß sich das spezifisch nervöse Geschehen allein im Fibrillennetz des Nervensystems abspiele. BETHE stützt sich dabei auf seinen viel zitierten und immer wieder in seiner Beweiskraft bestritten Versuch[1]) an Carcinus maenas, bei dem er nach Abschälung der birnenförmigen Ganglienzellkörper vom Gehirnganglion noch 3 Tage lang mit allmählich erlöschender Stärke Tonus, Reflexe und Erregungssummation in der vom Ganglion versorgten 2. Antenne beobachtete. Es ist indessen bei diesem Versuche nicht der Beweis geliefert, daß in dem stehen gebliebenen Teil des Ganglions wirklich nur Fibrillen und keine Reste des undifferenzierten Ganglienzellprotoplasmas mehr enthalten waren[2]). Wenn aber solche noch vorhanden waren, dann kann man den Versuch lediglich als eine Illustration der allgemein bekannten physiologischen Tatsache ansehen, daß kernlose Protoplasmateile einer Zelle noch tagelang am Leben bleiben können, ehe sie allmählich zu Grunde gehen. Aber auch angenommen, es wären wirklich nur Fibrillen in dem stehen gebliebenen Teil des Ganglions enthalten gewesen, dann würde uns der Versuch Beispiele für eine Reihe bekannter nervenphysiologischer Tatsachen liefern, ohne die Frage nach der physiologischen Funktion der Ganglienzellen im geringsten zu berühren. Da wir wissen, daß die Nervenfaser erregbar ist und Erregungen leitet, so würde, falls nur Kontinuität der leitenden Substanz vorhanden ist — und die muß ja selbstverständlich im vorliegenden Falle bestanden haben — die Uebertragung der Erregung

---

elements of the central nervous system. Bergens Museums Arsberetning for 1886, Bergen 1887.

1) EDINGER, auf dem IV. intern. Physiolog. Kongreß zu Cambridge 1898. — LENHOSSÉK, Kritisches Referat über die Arbeit A. BETHES etc. Neurol. Centralbl., 1899. — MAX VERWORN, Das Neuron in Anatomie und Physiologie, Jena 1900.

2) Die Bemerkungen, die BETHE in seinem Buche: „Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems“ p. 332 und 333 gegen meinen Einwand macht, verstehe ich nicht. Ich glaube, bei der früheren Gelegenheit ebenso wie hier völlig klar ausgedrückt zu haben, was ich meine, nämlich daß Reste des Ganglienzellprotoplasmas stehen geblieben seien. Diesen Einwand hat BETHE auch in seinem Buche durch eine Definition des Begriffes Ganglienzelle nicht beseitigt. „Die Ganglienzelle als das ganze Neuron aufzufassen“, wie BETHE mir unterschiebt, ist mir niemals eingefallen. Wenn ich sage, daß in BETHES Versuch noch „kernlose Massen von Ganglienzellprotoplasma“ stehen geblieben seien, so glaube ich, wird doch jeder darunter das nicht fibrilläre Protoplasma im Gegensatz zu den Nervenfasern verstehen. Und das ist gemeint.

von den sensiblen Elementen der Antenne bis zu den motorischen durchaus kein anderer Vorgang sein als die Uebertragung der Erregung von der Reizstelle am Ischiadicus des Froschpräparates bis zum Muskel. Daß auch eine tonische Erregung auf diesem Wege unterhalten werden kann, wenn nur die auslösenden Reize nach wie vor bestehen, ist ebenso selbstverständlich, und die Fähigkeit der Erregungssummation kennen wir auch von Nerven und von vielen anderen Formen der lebendigen Substanz. Das sind alles ganz bekannte Dinge, aber was sagen sie uns über die physiologische Rolle der Ganglienzelle? Ich meine, es ist ein durch nichts berechtigter Schluß, wenn man auf Grund dieser Beobachtungen den Ganglienzellen lediglich eine nutritorische Funktion zuschreiben will. Was würde man sagen, wenn jemand, der nach Durchschneidung eines motorischen Nerven den Muskel noch erregbar findet, aber allmählich atrophisch werden sieht, daraus schließen wollte, daß das Nervensystem nur eine nutritorische Funktion besäße! Das wäre etwa dasselbe. Diese Ueberlegung muß natürlich auch berücksichtigt werden, bei der Beurteilung der Versuche von LANGENDORFF [1]) und STEINACH [2]). LANGENDORFF und STEINACH haben die Spinalganglien beim Frosch in verschiedenartiger Weise aus dem Reflexbogen auszuschalten gesucht und gefunden, daß auch ohne die Spinalganglienzellen noch viele Stunden lang Erregungen von den hinteren Wurzeln aus durch das Rückenmark auf die motorischen Nerven übertragen werden können. Aber weder LANGENDORFF noch STEINACH verfallen in den Fehler BETHES, deswegen den Spinalganglienzellen nur nutritorische Funktion zuzuschreiben, denn über die physiologische Funktion der Spinalganglienzellen sagen diese Versuche gar nichts aus. Daß eine Erregung auch ohne Ganglienzellen durch die Nervenfaser fortgeleitet werden kann, wenn nur Kontinuität der leitenden Substanz da ist, wissen wir ja. Kontinuität der leitfähigen Substanz muß aber in den Versuchen von LANGENDORFF und STEINACH vorhanden gewesen sein, sonst hätte ja keine Erregungsleitung stattfinden können.

Findet also die einseitige Auffassung der Ganglienzelle als nutritorisches Zentrum für die Nervenfaser in den angeführten Versuchen keine Stütze, so kennen wir auf der anderen Seite jetzt eine ganze Reihe von wichtigen physiologischen Tatsachen, welche diese Unter-

1) LANGENDORFF, Die physiologische Bedeutung der Spinalganglien. Sitzber. der Naturf. Ges. zu Rostock, 1898.

2) STEINACH, Ueber die zentripetale Erregungsleitung im Bereiche des Spinalganglions. PFLÜGERS Archiv, Bd. 78, 1899.

schätzung der Ganglienzelle und Ueberschätzung der Nervenfaser in Bezug auf ihre funktionelle Bedeutung unbedingt zurückweisen.

Da sind in erster Linie die Erscheinungen der Ermüdung. Es ist eine lange bekannte Tatsache, die erst vor kurzem ihre Aufklärung gefunden hat, daß die Nervenfaser unter physiologischen Bedingungen überhaupt unermüdbar ist. Demgegenüber ermüdet das Zentrum bei angestrengter Tätigkeit sehr leicht, so daß z. B. durch das Rückenmark bald keine Reflexe mehr zu erzielen sind. Im Zentrum haben wir außer den Nervenfasern auch Ganglienzellen, die mit ihnen in engster Verbindung stehen. Hätten diese nur nutritorische Funktion, und wäre die Fibrillensubstanz der eigentliche Sitz der Reflexfunktion, so müßten wir erwarten, daß das Zentrum, wo die Fibrillen in unmittelbarer Beziehung zu den Ganglienzellen stehen, viel schwerer ermüdbar wäre als die peripherische Nervenfaser. Gerade das Umgekehrte ist der Fall. Die Nervenfaser ermüdet überhaupt nicht. Das beweist, meine ich, zur Evidenz, daß im Zentrum die Ganglienzelle als integrierendes Glied in den Reflexbogen eingeschaltet ist. Ja noch mehr: die Ganglienzelle bestimmt geradezu Ablauf und Intensität des Reflexes, denn mit zunehmender Ermüdung nimmt die Höhe der Muskelzuckung, also die Intensität des Erfolges immer mehr ab, bis schließlich der Reflex ganz erlischt, während die Nervenfaser dabei ihre einzige Aufgabe, die Erregungsleitung, unverändert weiter erfüllt. Diese Tatsachen der zentralen Ermüdung erwecken zugleich Bedenken, ob wir berechtigt sind, überall im Zentralnervensystem eine Kontinuität der Fibrillensubstanz anzunehmen, wie es Apáthy und andere behaupten. Ich denke, wir sollten vorsichtig sein und nicht ohne weitere Grundlagen Beobachtungen, die an einzelnen Stellen des Zentralorgans besonders bei wirbellosen Tieren gemacht sind, verallgemeinern und auf alle speziellen Fälle ausdehnen. Die anatomischen Verhältnisse sind ja bekanntlich in den verschiedenen Gruppen des Tierreiches und auch in den verschiedenen Gebieten des Nervensystems bei dem gleichen Tier so außerordentlich verschieden, daß uns diese Erfahrung allein schon vor einer voreiligen Uebertragung der Verhältnisse von einem Objekt auf das andere warnen sollte.

Einen schönen Beleg dafür, daß die Prozesse, welche den Ermüdungserscheinungen zu Grunde liegen, tatsächlich in den Ganglienzellen lokalisiert sind, liefern uns, wenn es eines solchen Beleges überhaupt bedarf, die histologischen Veränderungen, die sich bei der Ermüdung in den Ganglienzellen vollziehen und die von einer großen Zahl von Forschern, wie Hodge, Mann, Lugaro, Pick, Guerrini,

Holmes und vielen anderen genau studiert worden sind. Bei allen diesen Untersuchungen hat sich ein ganz konstanter Symptomenkomplex an der ermüdeten Ganglienzelle gefunden, vor allen Dingen Veränderungen des Kernes und Schwund der Nisslschen Schollen. An den Nervenfasern dagegen ist nichts zu sehen.

Zeigen uns die Erscheinungen der Ermüdung eine Herabsetzung der nervösen Prozesse durch Beeinflussung des Ablaufs seitens der Ganglienzelle, so gibt es andererseits eine Menge von Faktoren, die durch entgegengesetzte Beeinflussung der Ganglienzelle die Intensität der nervösen Vorgänge steigern. Um nur ein Beispiel anzuführen, nenne ich die Wirkung des Strychnins. Das Strychnin läßt die Nervenfaser vollkommen unberührt. Dagegen steigert es, wie ich selbst schon wahrscheinlich machte[1]), und wie Baglioni[2]) bewies, die Erregbarkeit der Ganglienzellen in den Hinterhörnern so ungeheuer, daß dieselben die schwächsten Erregungen, die ihnen zugeleitet werden, Erregungen, die vorher überhaupt nicht wirksam waren, bis zur äußersten Intensität vergrößern und in dieser Form weitersenden, so daß ein entsprechend starker Reflexerfolg entsteht.

Aber weiter. Die Ganglienzelle dient nicht bloß der Abstufung der ihr übermittelten Erregungen, sondern die verschiedenartigen Ganglienzellen sind auch Sitze ganz spezifischer Prozesse. Diese „spezifische Energie" der Ganglienzellen wird durch nichts deutlicher illustriert als durch ihr ganz spezifisches Verhalten gegen verschiedene Gifte. In dieser Beziehung sind besonders die neueren Arbeiten von Baglioni[3]) über die Wirkung von Strychnin einerseits und von Benzolderivaten andererseits außerordentlich lehrreich. Baglioni hat nicht nur bestätigt, daß Strychnin allein auf die sensiblen Ganglienzellen der Hinterhörner erregbarkeitssteigernd wirkt, die motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner dagegen ganz unbeeinflußt läßt, sondern hat auch die wichtige Tatsache festgestellt, daß die Benzolderivate in bestimmten Dosen umgekehrt die Erregbarkeit der motorischen Vorderhornzellen erhöhen, ohne die Elemente der Hinterhörner zu beeinflussen. Aus diesen verschiedenen Angriffspunkten erklärt sich das ganz verschiedene Vergiftungsbild, das bei Benzol-

1) Max Verworn, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung des Strychnins. Arch. f. Physiol., 1900.

2) Baglioni, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks. Arch. f. Physiol., 1900, Suppl.

3) Baglioni, l. c. Ferner: Physiologische Eigenschaften der sensiblen und motorischen Rückenmarkselemente. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 4, 1904.

vergiftung in kurzen klonischen, bei Strychninvergiftung in den charakteristischen tetanischen Krämpfen besteht. Uebrigens hat BAGLIONI neuerdings auch bei wirbellosen Tieren ganz analoge Differenzierungen verschiedener Ganglien hinsichtlich ihrer spezifischen Reaktion auf beide Giftarten in sehr klarer und einwandsfreier Weise nachweisen können [1]).

Aus allen diesen Erfahrungen, für die sich noch reichlich weitere Beispiele anführen ließen, ergibt sich der unabweisbare Schluß, daß die Ganglienzellen nicht nur bestimmend auf den Ablauf der Erregungen im Nervensystem einwirken, sondern auch Sitze spezifischer nervöser Prozesse sind. Wir haben uns demnach das Nervensystem vorzustellen als ein sehr kompliziertes System von Leitungsbahnen, den Nervenfasern, in dem sich auf bestimmten Punkten Stationen befinden, die Ganglienzellen. In diesen Stationen lösen die ihnen zugeleiteten Erregungen spezifische Prozesse aus, die ihrerseits zugleich den weiteren Ablauf der Erregungen beherrschen, indem sie dieselben abstufen, weiterbefördern oder hemmen.

II. Die nervösen Elementarvorgänge.

Ich will nun versuchen, ein Bild zu entwerfen von dem, was wir heute über die Vorgänge in den Ganglienzellen und Nervenfasern wissen.

Jeder Versuch, den Vorgängen in Ganglienzelle und Nerv tiefer nachzugehen, wird, wie bereits gesagt, anknüpfen müssen an die allgemein-physiologischen Vorstellungen, die wir über das Geschehen in der lebendigen Zelle überhaupt gewonnen haben. Es ist ja gerade eine so ungemein wertvolle Seite der allgemeinen Physiologie, daß sie uns in den Stand setzt, bei jedem speziellen Objekt immer gleich auf Grund der allgemeinen Tatsachen der Lebensvorgänge wie nach einem Schema die erste Orientierung zu gewinnen und so mit unserer speziellen Forscherarbeit systematisch in einer bestimmten Richtung einzusetzen. Wir wissen, daß jede lebendige Zelle einen Ruhestoffwechsel hat, bei dem der Biotonus, d. h. der Stoffwechselquotient Dissimilation: Assimilation (D:A), soweit es sich nicht um Entwickelungen oder Krankheitsvorgänge handelt, für begrenzte Zeit = 1 angenommen werden kann. Wir wissen ferner, daß die ver-

1) BAGLIONI, Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. allgem Physiol., Bd. 5, 1905.

schiedenartigen Reize dieses Stoffwechselgleichgewicht stören können, sei es daß sie einzelne Glieder der Stoffwechselkette steigern oder herabsetzen. Die nervösen Reize innerhalb der physiologischen Grenzen des gesunden Organismus machen nur Erregung oder Lähmung der spezifischen Prozesse des Ruhestoffwechsels. Wir wissen aber schließlich auch, daß jede Gleichgewichtsstörung des Biotonus, wenn sie die Grenzen der physiologischen Breite nicht überschritten hat, nach dem Aufhören des Reizes durch die Selbststeuerung des Stoffwechsels nach den Gesetzen chemischer Gleichgewichtszustände wieder ausgeglichen wird. Diese allgemein-physiologischen Tatsachen werden uns auch als Leitfaden bei der Ermittelung der Vorgänge im Nervensystem dienen. Dabei möchte ich Ganglienzelle und Nerv gesondert behandeln, denn in physiologischer Beziehung zeigen beide bekanntlich manche ganz spezifische Verhältnisse. Das ist eine Tatsache, mag man den Nerven histologisch vom Boden der Neurontheorie aus als einen speziell differenzierten Fortsatz der Ganglienzelle ansehen, oder mag man ihn als eine Kette selbständiger Zellen betrachten.

A. Die Vorgänge in der Ganglienzelle.

Ueber den Ruhestoffwechsel der Ganglienzelle wissen wir leider bisher noch außerordentlich wenig. Die zahllosen Untersuchungen der physiologischen Chemiker über die Zusammensetzung der zentralen Nervenmassen, über ihre „Edukte“, besser Extrakte, von denen z. B. das Buch von THUDICHUM[1]) einen Begriff gibt, haben uns gar nichts gelehrt über die Stoffwechselvorgänge in den Zentren. Die Ergebnisse dieser zahllosen Untersuchungen sind überhaupt von sehr zweifelhaftem Werte, da in den allermeisten Fällen nicht zu entscheiden ist, wie weit es sich dabei um wirkliche Bestandteile der lebendigen Substanz, wie weit um Absterbe- und Laboratoriumsprodukte handelt. Vorsichtige Forscher unter den chemischen Physiologen, wie HALLIBURTON, haben denn auch die Ergebnisse derartiger Untersuchungen für die Beurteilung der Stoffwechselvorgänge in den Zentren nicht weiter verwertet.

Eine wichtige Tatsache läßt sich indessen leicht feststellen, das ist der Verbrauch von Sauerstoff seitens der Ganglienzellen. Durchspülungsversuche am Froschrückenmark mit sauerstofffreier Salzlösung zeigen, daß die Erregbarkeit der Zentren sehr bald erlischt. Dagegen kann die Erregbarkeit wiederhergestellt werden

1) THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere, Tübingen 1901.

durch erneute Zufuhr von Sauerstoff. Ueber den Verbrauch anderer Stoffe, die den Zentren durch Blut und Lymphe zugeführt werden, sind keine experimentell ermittelten Tatsachen bekannt. Selbstverständlich müssen wir aus anderen Erfahrungen schließen, daß die Ganglienzelle auch organische Nahrungsstoffe, zum mindesten Eiweißkörper für ihren Stoffwechsel braucht. Ebenso werden wir mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen können, daß die Ganglienzelle CO_2 produziert, obwohl auch dieser Umstand nicht experimentell bestätigt ist. Desgleichen ist die Produktion von Milchsäure zwar sehr wahrscheinlich, aber nicht experimentell gesichert. Dagegen ist ein komplizierteres Produkt des Stoffwechsels der Zentren im Cholin nachgewiesen worden. MOLL und HALLIBURTON[1]) haben zuerst in der Cerebrospinalflüssigkeit von Geisteskranken, GUMPRECHT[2]) darauf in der normalen Cerebrospinalflüssigkeit Cholin in bemerkenswerten Mengen gefunden. Es ist zweifellos, daß das Cholin, das wir als eine Komponente der Lecithine kennen, aus dem Zerfall dieser reichlich in den Ganglienzellen enthaltenen Stoffe herrührt. Von den Eiweißkörpern der Ganglienzellen scheint das HALLIBURTONsche Neuroglobulin[3]) enger mit dem Lebensvorgang verknüpft zu sein.

Einen etwas tieferen Einblick aber in das Getriebe der Stoffwechselvorgänge in der Ganglienzelle, vor allem in die Verhältnisse des Sauerstoffwechsels gestatten uns die Erscheinungen der Erschöpfung und der Ermüdung, wie sie sich entwickeln bei angestrengter Tätigkeit der Ganglienzelle unter dem Einfluß dissimilatorisch erregender Nervenimpulse. Ich habe, um diese Erscheinungen zu studieren, beim Frosch einen künstlichen Kreislauf von sauerstofffreier Salzlösung hergestellt und das Tier dann mit Strychnin vergiftet[4]). Unter dem Einfluß des Strychnins leisten die

---

1) MOTT and HALLIBURTON, The physiological action of choline and neurine. Philosophical Transactions, Vol. 191, 1899.

2) GUMPRECHT, Cholin in der normalen und pathologischen Spinalflüssigkeit und die physiologische Funktion derselben. Verhandl. des XVIII. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden, 1900.

3) HALLIBURTON, The coagulation-temperature of cell-globulin and its bearing on hyperpyrexia. The Archives of Neurology, Vol. 2. — Ferner: The chemical side of nervous activity. Croonian Lectures, London 1901.

4) MAX VERWORN, Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra des Rückenmarkes. Arch f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. 1900. — Derselbe, Ermüdung und Erholung. Berl. klin. Wochenschr., 1901.

Zentra schon auf die schwächsten peripherischen Reize hin maximale Arbeit, und die sauerstofffreie Flüssigkeit gestattet ihnen keinen Ersatz des verbrauchten Materials. Unterbrach ich nun die künstliche Zirkulation, so daß die Lösung in den Gefäßen stagnierte, während die Zentra angestrengt arbeiteten, so wurden die tetanischen Krämpfe allmählich immer schwächer und kürzer und von immer länger werdenden Pausen völliger Unerregbarkeit unterbrochen, bis schließlich auch durch die stärksten peripherischen Reize keine Zuckung mehr hervorgerufen werden konnte. Bei Wiederherstellung des künstlichen Kreislaufes kehrte die Erregbarkeit der Zentra nach wenigen Minuten wieder, ohne daß ihnen Ersatzmaterial zugeführt worden wäre, aber die Zentra vermochten keine längeren Tetani mehr zu vermitteln und verloren trotz andauernder Zirkulation ihre Erregbarkeit unter immer länger werdenden Pausen bald wieder. Wurde nunmehr statt der sauerstofffreien sauerstoffgesättigte Salzlösung hindurchgespült, so kehrte nach wenigen Minuten die maximale Erregbarkeit zurück, die Pausen zwischen den tetanischen Krämpfen wurden kürzer und so konnte das Tier stundenlang erregbar gehalten werden. H. v. Baeyer[1]), der diese Versuche weiterführte, konnte Frösche in einzelnen Fällen bei genügender Sauerstoffversorgung ohne jedes andere Nährmaterial 11—12 Stunden, Baglioni[2]) das isolierte Rückenmark des Frosches sogar bis zu 48 Stunden erregbar erhalten. Aus diesen Versuchen, auf die ich im einzelnen nicht eingehen kann, ergaben sich folgende Schlüsse.

1) Bei angestrengter Tätigkeit der Ganglienzellen entwickeln sich zwei Prozesse nebeneinander: eine Lähmung durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die ich als Ermüdung im engeren Sinne, und eine Lähmung durch Mangel an Ersatzstoffen, die ich als Erschöpfung bezeichne.

2) Die Ganglienzelle enthält Reservedepots von Sauerstoff und von organischem Material. Die ersteren werden bedeutend früher erschöpft als die letzteren. Jede Erschöpfung der Zentra durch angestrengte Arbeit ist daher in erster Linie eine Erstickung. Ein Verhungern, d. h. eine Erschöpfung des organischen Ersatzmaterials, ist physiologisch nur unter künstlichen Bedingungen zu erzielen, wenn man durch lange Durchspülung mit einer sauerstoffreichen Salzlösung allmählich den ganzen Kohlenstoffvorrat aus der Ganglienzelle heraus-

1) H. v. Baeyer, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1902.

2) Baglioni, La fisiologia del midollo spinale isolato. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 4, 1904.

oxydiert. Ueber den Füllungszustand der Sauerstoffdepots haben die Untersuchungen von H. v. BAEYER[1]) und WINTERSTEIN[2]) noch wichtigen Aufschluß gegeben. Die Ganglienzellen vermögen bei niedriger Temperatur größere Mengen von Sauerstoff aufzuspeichern als bei höherer, weil mit der Temperatur die Intensität der Oxydationsvorgänge, d. h. der Sauerstoffverbrauch, zunimmt, während die Zufuhr von außen damit nicht gleichen Schritt halten kann. Bei einer Temperatur von 33—35° C tritt daher beim Frosch, wie WINTERSTEIN gezeigt hat, bereits Lähmung durch Sauerstoffmangel, d. h. Erstickung ein, die nur durch erneute Sauerstoffzufuhr bei niedriger Temperatur wieder gehoben werden kann. Die Sauerstoffdepots sind, nach Analogie bei anderen Zellformen zu urteilen[3]), diffus im Protoplasma verteilt zu denken und enthalten den Sauerstoff jedenfalls in chemischer Bindung. Als Depots von organischem Ersatzmaterial sind die NISSLschen Schollen anzusehen, denn HOLMES[4]) hat durch histologische Untersuchung von Froschrückenmarken, die von uns unter andauernder Arbeit bei fortwährender Zufuhr von Sauerstoff bis zum Eintritt der Unerregbarkeit durchspült worden waren, gezeigt, daß die NISSLschen Schollen vollkommen verschwinden, wie das auch im unversehrten Körper bei starker Erschöpfung durch Arbeit der Fall ist.

3) Das von BROCA und RICHET[5]) entdeckte Refraktärstadium der Ganglienzellen, welches nach einer dissimilatorischen Entladung eintritt, hängt in seiner Dauer vom Sauerstoffersatz, also von dem Füllungszustande der Sauerstoffdepots ab[6]). Mit fortschreitender Erschöpfung des Sauerstoffvorrates der Ganglienzelle dauert es nach jeder Impulsentladung immer länger, bis durch Uebertritt der genügenden Anzahl von Sauerstoffmolekülen zu den Stellen des Verbrauches die Erregbarkeit für eine neue Entladung wiederhergestellt

1) H. v. BAEYER, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 1, 1902.

2) H. WINTERSTEIN, Ueber die Wirkung der Wärme auf den Biotonus der Nervenzentren. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1902. — Derselbe, Wärmelähmung und Narkose. Ebenda Bd. 5, 1905.

3) MAX VERWORN, Die Lokalisation der Atmung in der Zelle. Festschrift zum 70. Geburtstage von ERNST HAECKEL, Jena 1904.

4) GORDON HOLMES, On morphological changes in exhausted ganglion cells. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 2, 1903.

5) BROCA et RICHET, Période réfractaire dans les centres nerveux. Compt. rend. de l'Acad., 1897. — Ferner RICHET, La vibration nerveuse. Revue scientifique, Déc. 1899.

6) MAX VERWORN, Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz, Jena 1903.

ist. Beim Froschrückenmark kann das Refraktärstadium von etwa $^1/_{12}$ Sekunde durch Sauerstoffmangel bis über 1 Minute verlängert werden. In dem auf der Dauer des Sauerstoffersatzes beruhenden Refraktärstadium haben wir, wie ich l. c. nachwies, eine der wichtigsten Bedingungen für die rhythmische Tätigkeit, die wir bei manchen Zentren beobachten, und vor allem den Schlüssel für den Vorgang der tonischen Erregung, der immer einen intermittierenden Erregungsprozeß darstellt.

4) Nach jeder Entladung, die ein dissimilatorisch erregender Reizimpuls in der Ganglienzelle hervorgerufen hat, ebenso wie nach Lähmung durch andauernde Arbeit stellt sich im normalen Organismus durch innere Selbststeuerung des Stoffwechsels der ursprüngliche Erregbarkeitszustand von selbst wieder her, indem einerseits die lähmenden Stoffwechselprodukte (Ermüdungsstoffe), die im einzelnen noch nicht näher analysiert sind, unter denen aber jedenfalls die Kohlensäure eine Rolle spielt, herausgespült, andererseits die funktionell tätigen Elemente der Zelle durch Ersatz von Sauerstoff und dem nötigen Oxydationsmaterial etc. wieder zu neuen Entladungen fähig gemacht werden.

Den erregenden Wirkungen stehen die lähmenden Wirkungen der Reize gegenüber. Auch solche kennen wir an der Ganglienzelle in großem Umfange. Während aber den erregenden Reizwirkungen, soweit wir bis jetzt sehen können, im wesentlichen das einheitliche Prinzip der dissimilatorischen Entladung zu Grunde liegt[1], sind die lähmenden Reizwirkungen sehr mannigfaltiger Natur und bisher nur zum kleinen Teile analysiert. Die Lähmung kann durch Störung ganz verschiedener Glieder des Stoffwechselgetriebes zu stande kommen. Zwei Typen haben wir bereits in den Erscheinungen der Ermüdung und der Erschöpfung angetroffen.

Dem Typus der Ermüdung folgen, wie es scheint, Lähmungswirkungen, welche die Narkotika ausüben. Ueber den Mechanismus der Narkose besitzen wir jetzt wenigstens einige wichtige Erfahrungen. Die Untersuchungen von Meyer[2] und Overton[3] freilich, welche gefunden haben, daß die narkotische Wirkung eines

1) Ueber die Frage assimilatorisch erregender Reize siehe weiter unten.

2) Hans Meyer, Welche Eigenschaft der Anaesthetica bedingt ihre narkotische Wirkung? Sitzungsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Naturw. in Marburg, 1899, und ferner Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 42, 1899.

3) Overton, Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie, Jena 1901.

Narkotikums abhängt von der Größe seines Teilungskoëffizienten zwischen seiner Löslichkeit in den Plasmalipoïden und Wasser, zeigen uns nur eine äußerliche Vorbedingung für den Eintritt der Narkose, denn wenn ein Stoff narkotisierende Wirkungen ausüben soll, muß er natürlich zu allererst in die Zelle eindringen können, und eindringen kann er nur, wenn er in Wasser und Protoplasmalipoïden in gewissem Verhältnisse löslich ist. Aber das sagt uns nichts über den Mechanismus der Narkose. Dagegen haben die Untersuchungen von WINTERSTEIN[1]) den stringenten Nachweis geführt, daß die Narkotika die Sauerstoffversorgung der Ganglienzelle lähmen. In der Narkose ist selbst die durch völlige Erschöpfung höchst sauerstoffgierig gemachte Ganglienzelle nicht im stande, Sauerstoff aufzunehmen, auch wenn er ihr reichlich zur Verfügung gestellt wird, und nach neueren Experimenten WINTERSTEINS[2]) scheint es, als ob auch die Uebertragung des Sauerstoffes aus den Depots an die Stellen des funktionellen Verbrauches im Protoplasma während der Narkose erschwert ist. Die Sauerstoffdepots werden also von dem Narkotikum gewissermaßen blockiert, und die funktionelle Lähmung in der Narkose ist demnach eine besondere Form der Erstickung.

Eine Lähmungsform, die dem Typus der Erschöpfung folgt, ist dagegen die Wärmelähmung im ersten Stadium. Bei steigender Temperatur tritt bekanntlich zunächst eine Erregung, dann eine Lähmung der Ganglienzellen ein. Wie WINTERSTEIN (l. c.) experimentell feststellen konnte, beruht diese Lähmung darauf, daß der Sauerstoffvorrat der Ganglienzelle durch die infolge der hohen Temperatur entstehende funktionelle Erregung verbraucht und nicht in gleichem Maße wieder ersetzt werden kann[3]).

Die Wärmelähmung im ersten Stadium kann daher, wie gesagt, nur durch Erniedrigung der Temperatur und neue Sauerstoffzufuhr beseitigt werden. Also auch die Wärmelähmung im ersten Stadium stellt sich als eine, aber wieder in anderer Weise als die Narkose zu stande kommende Erstickung der Ganglienzelle heraus. Steigt die Temperatur noch höher, so gerinnen lebenswichtige Eiweißkörper, wie HALLIBURTON[4]) vom Neuroglobulin gezeigt hat. Gleichzeitig

---

1) H. WINTERSTEIN, Zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 1, 1902.

2) H. WINTERSTEIN, Wärmelähmung und Narkose. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 5, 1905.

3) Vergl. das p. 25 über den Einfluß der Temperatur auf die Füllung der Sauerstoffdepots Gesagte.

4) HALLIBURTON, l. c.

verschwinden die NISSLschen Schollen. Damit erfolgt der Tod. Alle diese Erfahrungen sind wichtig für die Beurteilung des Hitzschlages.

Einen ganz anderen Typus der Lähmung wieder zeigt uns die Kältelähmung der Ganglienzelle. Mit Erniedrigung der Temperatur sinkt auch die Intensität der Dissimilation, also auch der funktionellen Oxydationsprozesse, weil die Dissoziation in der Kälte geringer wird. Infolgedessen kann auch bei niedriger Temperatur eine Füllung der Sauerstoffdepots erfolgen, weil der Verbrauch an Sauerstoff stark herabgesetzt ist.

Wiederum einen anderen Typus der Lähmung repräsentiert die Wasserstarre. Wie MORAWITZ[1]) in nicht veröffentlichten Versuchen feststellte, kann leicht und schnell experimentell eine völlige Lähmung der Ganglienzellen hervorgebracht werden durch eine künstliche Zirkulation mit destilliertem Wasser und wieder aufgehoben werden durch eine Zirkulation mit einer dem Blut isotonischen Salzlösung. Hier ebenso wie bei der Wasserstarre des Muskels und anderer lebendiger Objekte kommt die Lähmung vermutlich dadurch zu stande, daß Wassermoleküle sich zwischen die im Stoffwechsel miteinander agierenden Stoffe drängen und so deren Umsetzungen rein mechanisch verzögern, denn wir sehen bei Wasserentziehung durch hyperisotonische Lösungen umgekehrt die Erregbarkeit steigen.

Zweifellos gibt es noch manchen anderen Modus der Lähmung, denn bei dem unbedingten Abhängigkeitsverhältnis, in dem die einzelnen Glieder des Stoffwechselgetriebes voneinander stehen, wird man von den verschiedensten Stellen aus durch Anhalten eines Teiles das ganze Räderwerk zum Stillstand bringen können.

Nur auf eine Gruppe von Erscheinungen, die ebenfalls in einer verzögernden Wirkung der Reize auf den Ablauf des Lebensvorganges bestehen, muß ich noch kurz hinweisen. Das sind die Hemmungserscheinungen. Die Hemmungsvorgänge in den Ganglienzellen spielen wohl eine ebenso große Rolle in unserem gesamten Nervenleben wie die Erregungsvorgänge, denn fast überall, wo wir Erregungsvorgänge finden, im motorischen wie im sensorischen Gebiet, kennen wir auch Hemmungsvorgänge, die mit ihnen interferieren[2]). Das Prinzip ist immer dasselbe: durch einen nervösen Impuls wird in einer Ganglienzelle eine bestehende Erregung aufgehoben oder der Eintritt einer Erregung verhindert. Aber was geschieht bei den

1) Vergl. MAX VERWORN, Die Biogenhypothese, Jena 1903.

2) Vergl. MAX VERWORN, Beiträge zur Physiologie des Zentralnervensystems. I. Teil. Die sogenannte Hypnose der Tiere, Jena 1898.

nervösen Hemmungsvorgängen in der gehemmten Ganglienzelle? Diese Frage ist auch heute noch immer sehr dunkel.

Aeußerlich betrachtet, erweisen sich die Hemmungsvorgänge als Antagonismen der dissimilatorischen Erregungsprozesse, aber sehen wir genau zu, so ist für eine dissimilatorische Erregung ein zweifacher Antagonismus möglich, einerseits eine assimilatorische Erregung, andererseits eine dissimilatorische Lähmung. Welcher von beiden Vorgängen ist in der Hemmung realisiert? Im Hinblick auf die Farbentheorie HERINGS, im Hinblick auf die Anschauungen HERINGS und BIEDERMANNS über die polaren Wirkungen des konstanten Stromes am Muskel und auf die eigenen Beobachtungen der Stromwirkungen an der Amöbe und endlich im Hinblick auf GASKELLS Feststellung der positiven Schwankung am Herzen nach Vagusreizung war ich früher geneigt, mit HERING, GASKELL, MELTZER und anderen Forschern die Hemmungserscheinungen als einen Ausdruck assimilatorischer Erregung aufzufassen. Es erschien mir außerdem schwierig, die auf einen einfachen Nervenreiz hin plötzlich eintretende und im Moment des Aufhörens der Reizung ebenso plötzlich wieder verschwindende Hemmung im Zentralorgan als eine Lähmung zu deuten, da mir im Nervensystem sonst keine so plötzlich auf verhältnismäßig schwache Reize eintretenden und so momentan wieder verschwindenden Lähmungen bekannt waren [1]. Indessen meine jahrelang vergeblich fortgesetzten Bemühungen, einen klaren und einwandfreien Fall zu finden, in dem ein nervöser Impuls primär eine assimilatorische Erregung erzeugt, vor allem aber meine Studien über das Refraktärstadium der Ganglienzellen beim Strychninfrosch haben mich mehr und mehr von dieser Auffassung des Hemmungsvorganges abgebracht. Ich muß gestehen, daß mir allmählich die Anschauung immer sympathischer geworden ist, daß in den Hemmungserscheinungen der Ausdruck eines dissimilatorischen Lähmungsprozesses vorliegt, eine Anschauung, in der mich auch die ausgezeichneten Untersuchungen von SHERRINGTON [2] über das Prinzip der gemeinsamen Strecke bei Reflexvorgängen im Rückenmark noch mehr bestärkt haben. Der hemmende Reiz macht die Ganglienzelle für die Dauer seiner Einwirkung durch relative Ermüdung oder Erschöpfung

---

1) MAX VERWORN, Erregung und Lähmung. Vortrag, gehalten in der 2. allgemeinen Sitzung der 68. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Frankfurt a. M., 1896.

2) Vergl. die zusammenfassende Arbeit SHERRINGTONS „Ueber das Zusammenwirken der Rückenmarksreflexe und das Prinzip der gemeinsamen Strecke". Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 4, 1905.

refraktär, genau so, wie beim Strychninfrosch eine andauernde, wenn auch ganz schwache Reizung mit einem faradischen Strome alle Reflexerregbarkeit für ihre Dauer aufhebt. Vermutlich spielt bei den nervösen Hemmungserscheinungen der Erregbarkeitsgrad der Ganglienzellen eine maßgebende Rolle. Allein das sind bisher nur Vermutungen, und wir müssen weitere Untersuchungen abwarten, die den Hemmungsprozeß in der Ganglienzelle beleuchten. Wenn indessen, wie es den Anschein hat, die letztgenannte Auffassung sich als richtig erweist, dann haben wir in den Hemmungsprozessen nur einen speziellen, im Mechanismus des Nervenlebens als besonders wichtig gezüchteten Fall des Refraktärstadiums, der sich den übrigen Erscheinungen relativer Unerregbarkeit, wie sie sich bei funktioneller Beanspruchung der Ganglienzelle entwickeln, unmittelbar anschließt.

Die bisher besprochenen Wirkungen der Reize bestanden allein in einer Erregung oder Lähmung des funktionellen Stoffwechsels der Ganglienzelle. Wie ich an anderem Orte[1]) ausführlich begründet habe, müssen wir aber den „funktionellen" Stoffwechsel der Zelle von dem „cytoplastischen" Stoffwechsel unterscheiden. Während der funktionelle Stoffwechsel nur gewisse Glieder der gesamten Stoffwechselkette der Zelle betrifft, besteht der cytoplastische Stoffwechsel in einem tiefer gehenden Zerfall und in einer dementsprechenden umfassenderen Neubildung der lebendigen Substanz. Beide Arten des Stoffwechsels sind natürlich immer gleichzeitig vorhanden, aber sie können in ganz verschiedenem Grade durch Reize beeinflußt werden. Der Muskel liefert uns das Paradigma dafür. Die funktionelle Beanspruchung des Muskels durch Reize führt zu einer sehr starken Vermehrung des Umsatzes von stickstofffreien Bestandteilen seiner lebendigen Substanz. Der Stickstoffumsatz dagegen wird von diesen Reizen nur sehr wenig berührt. Um den Stickstoffumsatz in ausgedehnterem Maße zu verändern, bedarf es solcher Reize, welche die Menge der lebendigen Substanz vermindern oder vermehren (z. B. hohe Temperatur, veränderter Nahrungszufluß etc.). Auch hier stellt sich, wenn der Reiz aufhört zu wirken, unter den normalen Lebensbedingungen nach kürzerer oder längerer Zeit durch Selbstregulierung des Stoffwechsels der Gleichgewichtszustand auf dem alten Niveau wieder her. Wirken die cytoplastischen Reize aber andauernd ein, so kann sich ein Stoffwechselgleichgewichtszustand auf einem anderen Niveau, d. h. bei verminderter oder vermehrter

1) Max Verworn, Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz, Jena 1903.

Menge der lebendigen Substanz herausbilden. Die Vermehrung der Muskelsubstanz und Erhaltung der Menge auf einem höheren Niveau durch andauernde Uebung ist bekannt, ebenso die Atrophie der Muskelsubstanz bei Mangel an Tätigkeit. Eine solche Niveauveränderung des cytoplastischen Stoffwechsels unter dem andauernden Einfluß von funktionellen Reizen, wie sie der Muskel zeigt, ist aber bisher nur von Zellen des differenzierten Zellenstaates bekannt, nicht vom freilebenden einzelligen Organismus. Jedenfalls kann im vielzelligen Organismus eine Veränderung des funktionellen Stoffwechsels durch eine regulatorische Vorrichtung auch zu einer Veränderung des gesamten Nahrungszuflusses führen, und damit zweifellos die gesamten Bedingungen zur Herstellung eines höheren Niveaus liefern. Das ist bekanntlich der Fall beim Muskel. Der tätige Muskel zeigt eine stärkere Saftdurchströmung als der ruhende, und ich möchte die Vermutung aussprechen, daß es sich hier nur um den speziellen Fall eines allgemeinen Prinzipes im differenzierten Zellenstaat handelt. Aber wie dem auch sei, jedenfalls kennen wir analoge Erscheinungen wie vom Muskel auch von der Ganglienzelle.

Es ist zwar bekannt, daß im postembryonalen Leben eine Vermehrung der Ganglienzellen durch Teilung nicht mehr stattfindet, wohl aber entwickelt sich die einzelne Ganglienzelle unter dem Einfluß ihrer funktionellen Reize durch Massenzunahme ihrer Substanz. Daß die Ganglienzellen nach der Geburt durch Wachstum und besonders durch reiche Dendritenentwickelung reifen, ist durch zahllose Untersuchungen der neueren Zeit bekannt geworden. Daß bei dieser Reifung die Einwirkung der funktionellen Reize die wesentlichen Bedingungen liefert, haben für die Sehsphäre im Occipitallapen die Untersuchungen von Berger[1]) direkt gezeigt. Berger hat bei jungen Hunden und Katzen durch Zunähen der Augenlider die Einwirkung der Lichtstrahlen bis auf ein Minimum ausgeschaltet und hat dementsprechend gefunden, daß während des postembryonalen Wachstums, namentlich die kleinen Pyramidenzellen der Sehsphäre eine Entwickelungshemmung erfahren.

Auf der anderen Seite ist bekannt, daß fertig entwickelte Ganglienzellen nach Ausschluß der funktionellen Reize allmählich eine Massenreduktion erfahren, indem sie langsam atrophieren. Die Atro-

---

1) H. Berger, Experimentell-anatomische Studien über die durch den Mangel optischer Reize veranlaßten Entwickelungshemmungen im Occipitallappen des Hundes und der Katze. Arch. f. Psychiatrie, Bd. 33, Jahrg. 1900.

phie der motorischen Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarks, die sich nach Amputation der entsprechenden Extremität infolge des allmählichen Aufhörens der motorischen Impulse einstellt, ist eins von den zahlreichen Beispielen dafür.

Ich glaube, mit diesem Ueberblick habe ich alles Wesentliche, was wir heute über die Vorgänge in der Ganglienzelle wissen, erschöpft.

B. Die Vorgänge in der Nervenfaser.

Seit viel längerer Zeit und in viel ausgedehnterem Maße als die Ganglienzelle ist die Nervenfaser Gegenstand physiologischer Studien gewesen. Die allgemeine Nervenphysiologie hat seit den Forschungen du Bois-Reymonds ein großes, selbständiges Kapitel der Physiologie gebildet. Aber dennoch sind wir bei allen diesen Untersuchungen nicht viel über die Kenntnis der auf der Oberfläche liegenden Eigentümlichkeiten des Nerven hinausgelangt. Vor allem haben uns die unzähligen Arbeiten über die elektrischen Eigenschaften des Nerven, mit denen man glaubte dem Wesen der Nervenprozesse näher zu kommen, trotz des enormen Aufwandes an Scharfsinn, Zeit und Mühe in diesem Punkte enttäuscht. Die Kenntnis der feineren Vorgänge in der Nervenfaser ist bei dem Studium ihrer elektrischen Erscheinungen auch durch die sinnreichsten Methoden nicht um einen Schritt weiter gekommen. So wichtig die Elektrizitätsproduktion des Nerven in methodischer Hinsicht ist, als Indikator für das Vorhandensein, die Dauer und die Intensität von Vorgängen im Nerven, so wenig hat sie uns bisher etwas über die Art dieser Vorgänge gesagt[1]. Und doch ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die elektrischen Ströme im Nerven bei dem charakteristischen Geschehen in seiner lebendigen Substanz eine Rolle spielen, nur wissen wir noch nicht wie.

Die wenigen Erfahrungen, die wir über die Art der Vorgänge in der Nervenfaser besitzen, datieren erst aus den letzten Jahren.

Ueber den Ruhestoffwechsel des Nerven liegen zwar schon aus älterer Zeit zwei Arbeiten von Ranke[2] und von Ewald[3] vor, die den Gaswechsel des Nerven untersuchten, indessen sind die Ergebnisse dieser Arbeiten, die im übrigen sehr widersprechend waren, heute nicht mehr verwertbar infolge der Mängel und Fehler ihrer

---

1) Hering, Zur Theorie der Nerventätigkeit, Leipzig 1899, p. 4.

2) J. Ranke, Die Lebensbedingungen des Nerven, Leipzig 1868.

3) Ewald, Ueber die Abhängigkeit des tätigen Nerven vom Sauerstoff. Pflügers Archiv, Bd. 2, 1869.

Methodik. Ferner hat WALLER [1]), indem er die Elektrizitätsproduktion des Nerven als Indikator benutzte, aus dem analogen Verhalten des Nerven beim Beginne der Reizung und beim Beginne der Kohlensäurevergiftung, wo beide Male eine Intensitätszunahme der Aktionsströme bemerkbar wird, den Schluß gezogen, daß die Tätigkeit des Nerven mit Kohlensäureproduktion verbunden ist. Ich muß sagen, daß, so wahrscheinlich es auch ist, daß der lebende Nerv Kohlensäure in geringer Menge produziert, die Schlußfolgerung WALLERS doch etwas gewagt erscheint. Dagegen hat H. v. BAEYER [2]), der die Frage des Sauerstoffbedarfs der Nervenfaser mit neuen und einwandsfreien Methoden in Angriff nahm, zum ersten Male den direkten Beweis geliefert, daß der lebendige Nerv Sauerstoff braucht zur Unterhaltung seiner Erregbarkeit und Leitfähigkeit. H. v. BAEYER konnte feststellen, daß der markhaltige Nerv in absolut reinem Stickstoff nach einigen Stunden seine Erregbarkeit und Leitfähigkeit verliert und dieselbe nach Zuleitung von Sauerstoff sofort wiedergewinnt. FR. FRÖHLICH [3]), der die Untersuchungen v. BAEYERS fortsetzte, konnte die Erfahrungen über das Verhalten des Sauerstoffes im Nerven noch beträchtlich erweitern. Es stellte sich heraus, daß der Nerv ebenso wie die Ganglienzelle einen Reservevorrat von Sauerstoff enthält, der in seinem Umfange abhängig ist von der Temperatur, unter der die Tiere leben. Bei Tieren, die unter niedriger Temperatur gehalten werden, ist er bedeutend größer als bei Tieren, die unter höherer Temperatur leben, so daß die Nerven der ersteren viel längere Zeit zu ihrer Erstickung brauchen als die der letzteren, wenn auch die Temperatur während des Versuches in beiden Fällen die gleiche ist. Ferner hat sich gezeigt, daß der Nerv ganz ungeheuer sauerstoffgierig ist, wenn sein Sauerstoffvorrat in reinem Stickstoff erschöpft wurde. Es genügt, einem erstickten Nerven 1 Minute lang Sauerstoff zuzuführen, um ihn wieder für mehr als 1 Stunde erregbar und leitfähig zu machen. Wie mit zunehmender Erstickung des Nerven in reinem Stickstoff die Erregbarkeit allmählich immer mehr sinkt, so steigt mit Aufnahme von neuem Sauerstoff die Erregbarkeit bis zu ihrer normalen Höhe wieder an. Aller über diesen Punkt hinaus aufgenommene Sauerstoff wird als Reservevorrat aufgespeichert. So

1) WALLER, The action of anaesthetics upon isolated nerve. Journ. of Physiol., Vol. 18, 1895.

2) H. v. BAEYER, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 2, 1903.

3) FRIEDRICH W. FRÖHLICH, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 3, 1903.

steht die Erregbarkeit wie bei der Ganglienzelle im engsten Abhängigkeitsverhältnis von dem vorhandenen Sauerstoff. Das sind bisher die einzigen einwandsfreien Tatsachen vom Ruhestoffwechsel des Nerven.

Mit dem Nachweis des Sauerstoffwechsels ist auch die Erforschung der Reizwirkungen am Nerven in ein neues Stadium getreten. Daß der Nerv selbst durch verschiedenartige Reize erregbar ist, war eine alte Erfahrungstatsache, aber bis in die letzten Jahre hatte man sich vergeblich bemüht, durch erregende Reize Ermüdungserscheinungen am Nerven hervorzurufen, und so galt der Nerv bis in die letzte Zeit als unermüdbar. Ja, es gab viele Physiologen, welche aus diesem Grunde glaubten, daß die Erregung und Erregungsleitung des Nerven überhaupt nicht direkt mit einem Stoffwechsel seiner lebendigen Substanz verknüpft sei. Nach den Erfahrungen, die ich über die Arbeitslähmung[1]) der Ganglienzellen und die Rolle des Sauerstoffmangels dabei gemacht hatte, war es mir klar, daß, wenn man überhaupt eine Arbeitslähmung beim Nerven erhalten will, man vor allen Dingen auf den Sauerstoff sein Augenmerk richten müsse. Das gab den Anlaß zu der Untersuchung H. v. Baeyers über das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Nachdem diese Vorfrage im positiven Sinne beantwortet war, mußte die Frage geprüft werden, ob der Nerv bei relativem Sauerstoffmangel durch erregende Reize arbeitslahm gemacht werden kann. Diese Untersuchung begann bereits H. v. Baeyer. Sie wurde dann fortgeführt von Fröhlich, der sich ebenso wie v. Baeyer mit dem Sauerstoffwechsel des Nerven vertraut gemacht hatte. Inzwischen war es Garten[2]) gelungen, ein Objekt zu finden, das sehr leicht ermüdete, das war der marklose Olfactorius des Hechtes. Hier beobachtete Garten bei rhythmischer Reizung mit Induktionsschlägen immer in kurzer Zeit eine Abnahme der Induktionsströme, und nach einer Pause der Reizung wieder einen Anstieg derselben. Das waren offenbar Er-

---

1) Da ich die bei angestrengter Arbeit eintretende Lähmung in zwei ganz verschiedene Komponenten, die „Ermüdung“ und die „Erschöpfung“, zerlegt habe (vergl. Max Verworn, Allgemeine Physiologie, 1. Aufl., Jena 1895, ferner „Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra“, Arch. f. Physiol., 1900, Suppl.), so möchte ich, um den bisher auf die Gesamterscheinung angewendeten Ausdruck Ermüdung zu vermeiden und diesen Ausdruck nur im speziellen Sinne für die eine Komponente benutzen zu können, die Gesamterscheinung, d. h. Ermüdung und Erschöpfung, als „Arbeitslähmung“ bezeichnen.

2) Garten, Beiträge zur Physiologie der marklosen Nerven. Nach Untersuchungen am Riechnerven des Hechtes, Jena 1903.

scheinungen der Arbeitslähmung, und so mußten sich am markhaltigen Nerven analoge Erscheinungen finden lassen, wenn man geeignete Versuchsbedingungen herstellte. Dabei war vor allem zu berücksichtigen, daß der Nerv einerseits einen Vorrat an Sauerstoff enthält und daß er andererseits ganz außerordentlich gierig nach Sauerstoff ist, so daß er seine Erregbarkeit nach Sauerstoffmangel in kürzester Zeit immer wieder regeneriert. Nach Erkenntnis dieser Tatsachen gelang es denn auch FRÖHLICH[1]), bei einem bestimmten Grade der Erstickung typische Erscheinungen der Arbeitslähmung am markhaltigen Froschnerven zu erzielen. Wenn der Sauerstoffvorrat des Nerven bis auf einen niedrigen Grad gesunken ist, dann nimmt seine Erregbarkeit bei schnell aufeinander folgenden Reizen rasch ab, und der Nerv wird refraktär, um nach Unterbrechung der Reizung schnell wieder erregbar zu werden. FRÖHLICH konnte das nach einem Reiz entstehende Refraktärstadium des Nerven bis auf 0,1 Sek. in die Länge ziehen. Folgen die Reize in diesem Zustande des Nerven schneller aufeinander, so erzeugen sie keinen Tetanus mehr am zugehörigen Muskel, sondern nur noch eine einfache Anfangszuckung und der Nerv bleibt während der Dauer der Reizung refraktär. Bei diesen Versuchen ergab sich auch, daß die von WEDENSKY[2]) und seinen Schülern beschriebenen Erscheinungen der „paradoxen Modifikation der Nervenleitung“, die sie in einem bestimmten Stadium der Narkose beobachteten, nichts anderes sind als eine echte Arbeitslähmung, die genau auf dieselbe Weise zu stande kommt, wie die analogen Erscheinungen bei relativem Sauerstoffmangel. In der Tat hat sich ja gezeigt (vergl. oben p. 27), daß die Narkoselähmung überhaupt auf einer Behinderung der Oxydationsprozesse beruht. Analoge Resultate wie am Kaltblüternerven haben FRÖHLICH und TAIT[3]) übrigens auch am Warmblüternerven gewonnen. Versuche von TAIT, welche den Nachweis geführt haben, daß die Dauer des Refraktärstadiums von der Temperatur abhängig ist, sind noch nicht publiziert worden.

---

1) FRIEDRICH W. FRÖHLICH, Die Ermüdung des markhaltigen Nerven. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 3, 1904.

2) WEDENSKY, Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. PFLÜGERS Archiv, Bd. 82, 1900. — Ferner: Excitation, inhibition et narcose, St. Pétersbourg 1901. (Compt. rend. d. 5. Congr. intern. de physiol. à Turin.) — Ferner: Erregung, Hemmung und Narkose. PFLÜGERS Archiv, Bd. 100, 1903.

3) FRIEDRICH W. FRÖHLICH und JOHN TAIT, Zur Kenntnis der Erstickung und Narkose der Warmblüternerven. Zeitschr. f. allg. Physiol., Bd. 4, 1904.

Von den lähmenden Wirkungen der Reize am Nerven ist die Wärmelähmung von H. v. BAEYER[1]) untersucht worden, der feststellen konnte, daß es sich hier ebenfalls um eine Erstickung handelt. Wird ein Nerv in reinem Stickstoff bis über 40° C erwärmt, so verliert er in kurzer Zeit seine Erregbarkeit, die auch beim Abkühlen nicht wiederkehrt, wenn nicht dem Nerven Sauerstoff zugeführt wird. Wir haben also auch in diesem Punkte ein ganz analoges Verhalten des Nerven, wie es die Untersuchungen WINTERSTEINS (s. o.) für die Ganglienzellen ergeben haben.

Die gleiche Uebereinstimmung hat FRÖHLICH [2]) für die Narkose des Nerven nachgewiesen. Auch der erschöpfte Nerv nimmt wie die Ganglienzelle in der Narkose keinen Sauerstoff auf trotz seiner ungeheuren Gier nach Sauerstoff, die ihn sonst im erschöpften Zustande charakterisiert.

So geht denn aus allen diesen Untersuchungen an der Ganglienzelle und am Nerven immer wieder hervor, wie ungemein tief der Sauerstoffwechsel das Leben der Zelle beherrscht und wie durch die verschiedenartigsten Einwirkungen immer der Sauerstoffwechsel in tiefgreifender Weise betroffen wird. Für die unmittelbare Erhaltung der Lebensprozesse erscheint daher die Sauerstoffzufuhr als das wichtigste Moment.

Besitzt die Nervenfaser, wie alle lebendige Substanz, einen Stoffwechsel, ist dieser Stoffwechsel wie überall durch Reize beeinflußbar, so ist die Nervensubstanz auch wie alle lebendige Substanz im stande, den Reizerfolg von der Reizstelle aus fortzuleiten, aber diese letztere Fähigkeit hat der Nerv zu einer Spezialität entwickelt, wie kein anderes lebendes Objekt. Die Fortleitung von Reizwirkungen ist die spezifische physiologische Funktion der Nervenfaser. Begreiflich, daß man sich seit alter Zeit Gedanken gemacht hat über diesen so eminent wichtigen Vorgang. Die Geschichte der Vorstellungen vom Wesen des Leitungsvorganges im Nerven gehört zu den lehrreichsten Kapiteln in der Geschichte der Physiologie. Sie zeigt uns, wie die Arbeit von Generationen in der Forschung unfruchtbar bleibt, wenn sie von einer falschen Voraussetzung geleitet wird. Diese vorgefaßte falsche Meinung war hier die, daß der Nervenleitungsprozeß ein einfacher physikalischer Vorgang sei. Natürlich

---

1) H. v. BAEYER, Das Sauerstoffbedürfnis des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 2, 1903.

2) FRIEDRICH W. FRÖHLICH, Zur Kenntnis der Narkose des Nerven. Zeitschr. f. allgem. Physiol., Bd. 3, 1903.

hat hier ursprünglich der naheliegende Vergleich des Nerven mit dem elektrischen Leitungsdraht das Unheil gestiftet. Ich sehe hier ab von den noch naiveren physikalischen Vorstellungen, die von GALEN bis in das 18. Jahrhundert hinein herrschten, nach denen die Nervenleitung auf dem Durchgleiten eines „Spiritus" oder „Flatus nervorum" durch die „Nervenröhren" beruhen sollte und die selbst einen HALLER noch zu der Frage führten, was nun schließlich in den Muskeln mit dem Flatus nervorum geschähe [1]). Daß übrigens ähnlich naive Vorstellungen von dem Geschehen im Nervensystem auch heute noch in manchen Köpfen ihr Wesen treiben, zeigt ein Blick in die neuesten Arbeiten von J. v. UEXKÜLL [2]), der sich die Nervenleitung einfach als das Fließen einer Flüssigkeit vorstellt. Es liegt indessen heute auf der Hand, daß die rein physikalischen Theorieen, die den Chemismus des Stoffwechsels gänzlich außer acht lassen, scheitern müssen und daß nach der Erkenntnis des Stoffwechsels im Nerven und seiner Eigentümlichkeiten nur eine Theorie der Nervenleitung Aussicht auf Erfolg hat, welche diese Grundtatsache des lebendigen Geschehens berücksichtigt, wie das HERING seit langer Zeit schon immer betont hat.

Bei jeder Theorie der Nervenleitung müssen eine Reihe von Punkten in Rechnung gezogen werden, von denen ich hier einige der wichtigsten hervorheben möchte.

Da der Nerv nicht autonome Impulse produziert, sondern nur Reizimpulse, die ihm von der Peripherie oder vom Zentrum her mitgeteilt werden, leitet, so entsteht zunächst die Frage: welche Vorgänge in den von ihm miteinander verbundenen Zellen leitet der Nerv überhaupt? Sicher ist zunächst, daß er den Vorgang der dissimilatorischen Erregung der mit ihm in Verbindung stehenden Zellen zu übermitteln im stande ist. Die in einer Ganglienzelle der Vorderhörner entstehende dissimilatorische Erregung wird durch den motorischen Nerven als motorischer Impuls zum Muskel geleitet und erzeugt in diesem ebenfalls dissimilatorische Erregung. Das ist der Typus der Nervenleitung. Es fragt sich aber, ob der Nerv auch assimilatorische Vorgänge und Lähmungs- resp. Hemmungsprozesse, die sich in einer Ganglienzelle abspielen, auf andere Elemente zu übermitteln im stande ist. Versuche in dieser Hinsicht

1) HALLER, Elementa physiologiae corporis humani, Tomus 4, Lausannae 1762.

2) J. v. UEXKÜLL, Leitfaden in das Studium der experimentellen Biologie der Wassertiere, Wiesbaden 1905.

am Frosch und am Hund haben mir gezeigt, daß das nicht der Fall ist[1]). Verbindet man einen Muskel mit einer Schreibvorrichtung, prüft man die Erregbarkeit seines freigelegten motorischen Nerven von Zeit zu Zeit mit submaximalen Oeffnungsinduktionsschlägen und erzeugt man nun in seinen motorischen Ganglienzellen die Prozesse der überwiegenden Assimilation, der Lähmung durch Arbeit oder Narkose, der Hemmung bestehender tonischer Erregung experimentell, so müßte sich das, falls diese Vorgänge durch den Nerven geleitet würden, durch Erregbarkeitsveränderungen des Nerven, also durch Veränderung der Kurvenhöhen des zuckenden Muskels bemerkbar machen. In allen meinen Versuchen war aber keine Spur davon zu sehen[2]). Weder die Vorgänge der Assimilation, noch die verschiedenen Vorgänge der Lähmung, noch die Hemmungsprozesse in der Ganglienzelle werden durch den Nerven fortgepflanzt. Was im Nerven geleitet wird, ist einzig und allein der Vorgang der dissimilatorischen Erregung. Das ist eine sehr wichtige Tatsache, denn sie macht es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß auch in den spezifischen Hemmungsnerven, wie z. B. im Herzvagus, nicht etwa spezifische Hemmungsprozesse geleitet werden. In der Tat zeigt ja auch das elektrische Verhalten des Herzvagus volle Uebereinstimmung mit dem jedes anderen Nerven. Eine positive Schwankung des Demarkationsstromes, wie sie bei Vagusreizung am tonisch erregten Herzmuskel zu sehen ist, zeigt der Herzvagus selbst nicht. Seine Fasern geben wie die jedes anderen Nerven bei ihrer Tätigkeit immer nur eine negative Schwankung, obwohl sie den Herzmuskel hemmen.

---

1) Max Verworn, Zur Physiologie der nervösen Hemmungserscheinungen. Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. 1900.

2) Die von Bethe (Allgem. Anat. u. Physiol. des Nervensystems, p. 384) bezüglich der Hemmung angedeutete Möglichkeit, daß in meinen Versuchen durch die für den Ausschluß aller störenden Bewegungen getroffenen Vorsichtsmaßregeln von vornherein so starke Hemmungen gegeben seien, daß eventuell tonische Erregungen, die durch den Nerven hätten übertragen werden können, ausgeschaltet waren, und daß daher bei Hemmung der Zentren keine Veränderung der Zuckungshöhen des Muskels eintreten konnte, übersieht seltsamerweise die Tatsache, daß ich ja gerade den zentralen Tonus künstlich hergestellt hatte und sein Aufhören bei der experimentell erzeugten Hemmung graphisch registrierte, um damit einen sichtbaren Indikator für den tatsächlichen Eintritt und die Dauer der Hemmung zu haben. Die graphische Verzeichnung der Hemmung und Wiederherstellung dieses Tonus war der springende Punkt in dem Experiment, ohne den dasselbe gar keinen Sinn gehabt hätte.

Aber noch mehr. Die Versuche von LANGLEY[1]) über die Verheilung des Vagus mit dem Halssympathicus, bei denen durch Vagusreizung die charakteristischen Sympathicuswirkungen hervorgerufen werden konnten, zeigen nach den jüngsten Erfahrungen über Nervenverheilung meiner Meinung nach einwandsfrei, daß der Enderfolg der Innervation in qualitativer Beziehung lediglich von der Art und dem Zustande des Endorgans abhängig ist, nicht aber von der zuleitenden Nervenfaser. Nach alledem scheint mir die Annahme unumgänglich zu sein, daß alle Nervenleitung auf dem gleichen Prinzip beruht, nämlich auf der Fortpflanzung einer dissimilatorischen Erregung, d. h. auf demselben Prinzip wie die Erregungsleitung in aller lebendigen Substanz. Damit ist keineswegs gesagt, daß die Stoffwechselprozesse, welche eine dissimilatorische Erregung erfahren, in allen Nerven bis in jede Einzelheit identisch sein müßten. Wir werden das wohl um so weniger annehmen dürfen, als bei den verschiedenen Tieren und selbst in manchen Fällen bei ein und demselben Tier verschiedene Nerven morphologisch wie physiologisch gewisse Verschiedenheiten zeigen. Das Prinzip der Leitung bleibt aber dadurch unberührt. Es ist in motorischen wie in inhibitorischen, in sensiblen wie in sekretorischen, in elektromotorischen wie in photomotorischen Nerven immer nur einzig und allein die Fortleitung einer dissimilatorischen Erregung. Und ebenso ist die spezielle Art des Stoffwechsels im Nerven für den Enderfolg gleichgültig, denn dieser hängt lediglich von der spezifischen Art des Erfolgsorgans ab.

Ein anderer wichtiger Punkt, der bei jeder Theorie der Nervenleitung berücksichtigt werden muß, ist die untrennbare Abhängigkeit der Leitfähigkeit des Nerven von seiner Erregbarkeit. Seitdem SCHIFF[2]) zum ersten Male eine Trennbarkeit von Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven nachzuweisen gesucht hatte, haben eine ganze Reihe von Forschern in sehr widersprechender Weise die Frage behandelt. Die Tatsache, welche der Ansicht von einer Trennbarkeit beider Fähigkeiten immer wieder

1) J. N. LANGLEY, Note on the experimental junction of the vagus nerve with the cells of the superior cervical ganglion. Proc. of the Royal Soc. London, 1898, Vol. 62. — Derselbe, On the union of cranial automatic (visceral) fibres with the nerve cells of the superior cervical ganglion. Journ. of Physiol., Vol. 23, 1898.

2) SCHIFF, Gesammelte Beiträge zur Physiologie, Bd. 1, p. 755. — Derselbe, Ueber die Verschiedenheit der Aufnahmefähigkeit und Leitungsfähigkeit im peripheren Nervensystem. Lehrbuch der Nervenphysiologie, 1895.

Nahrung gab, war die, daß einzelne Forscher wirklich in bestimmten Zuständen des Nerven die Erregbarkeit für einen bestimmten Reiz erlöschen sahen, während die Leitfähigkeit noch bestand, und daß wieder andere die Erregbarkeit noch bestehen sahen, während die Leitfähigkeit völlig aufgehoben war. In der Tat ist die Richtigkeit dieser Beobachtungen nicht zu bestreiten. Es kommt dabei nur auf die zur Prüfung der Erregbarkeit und Leitfähigkeit benutzte Reizstärke an, wie FRÖHLICH [1]) in klarer Weise gezeigt hat. Aber weit entfernt, eine Unabhängigkeit beider Fähigkeiten voneinander zu erweisen, haben die Untersuchungen FRÖHLICHS vielmehr ein untrennbares Abhängigkeitsverhältnis der Leitfähigkeit von der Erregbarkeit ergeben. Erstickt oder narkotisiert man eine Nervenstrecke bis zu einem bestimmten Grad und prüft man gleichzeitig die Erregbarkeit des Nerven durch einzelne Induktionsschläge innerhalb und seine Leitfähigkeit durch Induktionsschläge oberhalb der beeinflußten Strecke, so findet man, daß die Leitfähigkeit plötzlich erlischt, sobald die Erregbarkeit innerhalb der beeinflußten Strecke bis zu einem bestimmten Grad gesunken ist. Dieser Grad kann sehr verschieden hoch liegen. Er hängt, wie schon aus den Versuchen von WERIGO [2]) und DENDRINOS [3]) hervorgeht, ganz von der Länge der beeinflußten Strecke ab in der Weise, daß, wenn diese lang ist, die Erregbarkeit nur wenig, wenn sie kurz ist, bedeutend sinken muß, bis die Leitfähigkeit erlischt. FRÖHLICH konnte durch seine Untersuchungen den Nachweis führen, daß die von oben her kommende Erregung beim Durchlaufen der beeinflußten Strecke allmählich mehr und mehr abnimmt und schließlich, wenn die Strecke lang genug oder in ihrer Erregbarkeit stark genug herabgesetzt ist, vollständig in derselben erlischt. Ohne Erregung keine Leitfähigkeit. Eine Erregungswelle, deren Intensität in der beeinflußten Strecke eine allmähliche Intensitätsabnahme erfahren hat, läuft jenseits derselben in der normalen Strecke mit der abgeschwächten Intensität weiter, die sie beim Austritt aus der beeinflußten Strecke besaß. Haben ferner die Untersuchungen von R. DU BOIS-REYMOND [4]) und ENGELMANN [5]) im Gegensatz zu den

1) FRIEDRICH W. FRÖHLICH, Erregbarkeit und Leitfähigkeit des Nerven. Zeitschr. für allgem. Physiol., Bd. 3, 1903.

2) WERIGO, Zur Frage über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven. PFLÜGERS Arch., Bd. 76, 1899.

3) DENDRINOS, Ueber das Leitungsvermögen des motorischen Froschnerven in der Aethernarkose. PFLÜGERS Arch., Bd. 88, 1902.

4) R. DU BOIS-REYMOND, Ueber die Geschwindigkeit des Nervenprinzips. Centralbl. für Physiol., Bd. 13, 1899.

5) TH. W. ENGELMANN, Graphische Untersuchungen über die Fort-

Angaben früherer Autoren gezeigt, daß im normalen Nerven die Fortpflanzungsgeschwindigkeit im Verlauf der Erregung durch die Nervenfaser keine Veränderung erfährt, so konnte FRÖHLICH[1]) den Nachweis führen, daß in der durch Erstickung oder Narkose beeinflußten Strecke die Geschwindigkeit der Erregungswelle eine Abnahme erfährt, um jenseits derselben wieder ihren normalen Wert zu erreichen.

Die angeführten Tatsachen lassen zur Genüge erkennen, daß es sich bei der Fortleitung der Erregung in der Nervenfaser nicht um einen einfachen physikalischen Prozeß handeln kann, sondern daß dabei der Stoffwechsel im Nerven, vor allem der dissimilatorische Sauerstoffverbrauch eine fundamentale Rolle spielt. Im Vordergrund jeder Theorie der Nervenleitung muß im Gegensatz zu den meisten bisherigen Versuchen, die mit wenigen Ausnahmen (PFLÜGER, HERING) rein physikalischen Momenten das Hauptgewicht beilegten, die Tatsache stehen, daß bei der Fortpflanzung der Erregung im Nerven ein Stoffwechselvorgang durch die ganze Strecke kontinuierlich von Querschnitt zu Querschnitt übertragen wird. Dann erhebt sich erst in zweiter Linie die Frage: wie ist der Mechanismus dieser Uebertragung eines dissimilatorischen Zerfalls der lebendigen Substanz von Querschnitt zu Querschnitt in der Nervenfaser beschaffen? In dieser Beziehung liegt der Gedanke am nächsten, den PFLÜGER[2]) bekanntlich zuerst geäußert hat, daß eine explosionsartige Uebertragung des dissimilatorischen Zerfalls von Molekül zu Molekül vorliegt, etwa wie in einer Zündschnur. Zweifellos findet ein solcher dissimilatorischer Zerfall von Molekül zu Molekül statt, bei dem die Explosion des einen Moleküls eine Bedingung für den explosiven Zerfall des nächsten ist u. s. f. Aber voraussichtlich ist der Vorgang nicht so einfach wie bei einer Zündschnur. Bei dem verhältnismäßig großen Wassergehalt der lebendigen Substanz ist es schwer denkbar, daß die geringe, bei dem explosiven Zerfall eines oder weniger Moleküle entstehende Wärmemenge ausreicht, um wie bei der trockenen Zündschnur benachbarte Moleküle direkt zum Zerfall zu bringen. Auch eine nasse Zündschnur ist nicht im stande,

---

pflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung. Arch. für Anat. und Physiol., Physiol. Abteil., 1901.

1) FRIEDRICH W. FRÖHLICH, Die Verringerung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenerregung durch Narkose und Erstickung des Nerven. Zeitschr. für allgem. Physiol., Bd. 3, 1904.

2) PFLÜGER, Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. PFLÜGERS Arch., Bd. 10. 1875.

den explosiven Zerfall ihrer Moleküle fortzuleiten. Die Wärme wird man daher als Uebermittler der Erregung von Querschnitt zu Querschnitt im Nerven kaum betrachten dürfen. Man könnte indessen daran denken, daß die rein mechanische Erschütterung, die jedes Molekül durch seine Explosion auf das benachbarte ausübt, den Anstoß zu dem wellenartigen Fortschreiten des Zerfalles geben könnte. Das wäre aber nur denkbar, wenn die explosiblen Moleküle durch die ganze Länge der Nervenfaser, wie sich Pflüger das allerdings vorgestellt hat, chemisch miteinander zu faserförmigen Riesenmolekülen verkettet wären. Indessen einer solchen starren Verkettung widersprechen unsere ganzen neueren Erfahrungen über die Flüssigkeitsnatur der lebendigen Substanz. So würden uns als Uebermittler des fortschreitenden Zerfalls wohl nur noch elektrische Kräfte bleiben, deren Entstehung bei der Erregungsleitung wir ja in der Tat in Form des Aktionsstromes beim Nerven seit langer Zeit kennen. In dieser Hinsicht erfordert in erster Linie die „Kernleitertheorie“ des Nerven Beachtung. Diese ursprünglich rein physikalische Theorie, welche die Nervenleitung wie bei einem mit feuchter Hülle umgebenen Draht (Kernleiter) auf Polarisation an der Grenzfläche zwischen dem Kern (Achsencylinder oder, wie Boruttau meint, Neurofibrille) und der umgebenden Hülle (Nervenmark, nach Boruttau Grundsubstanz des Achsencylinders) zurückzuführen sucht, hat, wie ihre Hauptvertreter Hermann[1]), Boruttau[2]),

---

1) Hermann, Ueber eine Wirkung galvanischer Ströme auf Muskeln und Nerven. Pflügers Arch., Bd. 5 und 6, 1872. — Derselbe, Weitere Untersuchungen über den Elektrotonus, insbesondere die Erstreckung desselben auf die intramuskulären Nervenenden. Ebenda Bd. 7, 1873. — Derselbe (mit Samways), Untersuchungen zur Lehre von der elektrischen Nerven- und Muskelreizung. IV. Ueber wellenartig ablaufende galvanische Vorgänge am Kernleiter. Ebenda Bd. 35, 1885. — Siehe ferner Hermanns Arbeiten in den Bänden 38, 42, 67, 71, 75, 78 und 83 von Pflügers Archiv.

2) Boruttau, Neue Untersuchungen über die am Nerven unter der Wirkung erregender Einflüsse auftretenden elektrischen Erscheinungen. Pflügers Arch., Bd. 58, 1894. — Derselbe, Fortgesetzte Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen am tätigen Nerven. Ebenda Bd. 59, 1895. — Derselbe, Weiter fortgesetzte Untersuchungen über die elektrischen Erscheinungen am tätigen Nerven. Ebenda Bd. 63, 1896. — Derselbe, Graphische Rheotomversuche am Nerven, Kernleiter und Muskel. Ebenda Bd. 63, 1896. — Derselbe, Die Theorie der Nervenleitung. Ebenda Bd. 76, 1899. — Derselbe, Die Aktionsströme und die Theorie der Nervenleitung. Ebenda Bd. 81, 1900; Bd. 84, 1901, und Bd. 90, 1902. — Derselbe,

Cremer[1]) allmählich erkannt haben, immer mehr Modifikationen verlangt, die dem Stoffwechsel in der lebendigen Substanz Rechnung tragen. Nachdem dann Nernst[2]) und Zeyneck[3]) die Theorie aufgestellt hatten, daß jede Reizung der lebendigen Substanz, der die Eigenschaften eines Systems mit semipermeabler Membran zukommen, Kontraktionsänderungen der Ionen hervorruft und daß die dabei auftretenden Konzentrationsströme die Nervenleitung vermitteln, hat Boruttau schließlich auch noch diesen Gedanken in die Kernleitertheorie aufgenommen und den Begriff der Polarisation an der Grenzfläche zweier Elektrolyten durch den Begriff der Konzentrationsänderung an einer semipermeablen Membran ersetzt. So hat die Kernleitertheorie allmählich ein ganz anderes Gesicht gewonnen als sie ursprünglich zeigte, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß sie noch weitere Metamorphosen durchmachen wird. Schließlich bleibt es fraglich, ob überhaupt die anscheinende Kernleiterstruktur des Nerven eine wesentliche Bedingung des Nervenleitungsvorganges repräsentiert. Wenn auch die Annahme, daß die Entwickelung von lokalen elektrischen Strömen die Uebermittelung des dissimilatorischen Zerfalles von Querschnitt zu Querschnitt besorgt, die meiste Wahrscheinlichkeit hat, so wird es doch vorläufig zweckmäßig sein, sich über die Entstehungsbedingungen und die Wirkungsweise dieser Ströme zunächst keine zu speziellen Vorstellungen zu machen.

Zur Geschichte und Kritik der neueren bioëlektrischen Theorieen nebst einigen Bemerkungen über die Polemik in der Elektrophysiologie. Ebenda Bd. 105, 1904.

1) Cremer, Zum Kernleiterproblem. Zeitschr. f. Biol., Bd. 37, 1899. — Derselbe, Ueber Wellen und Pseudowellen. Ebenda Bd. 40, 1900. — Derselbe, Ueber Vorgänge am begrenzten Ideal-Kernleiter. Ebenda Bd. 40, 1900.

2) Zeyneck, Ueber die Erregbarkeit sensibler Nervenendigungen durch Wechselströme. Nachr. d. Kgl. Ges. d. Wiss. z. Göttingen, 1899.

3) Nernst, Zur Theorie der elektrischen Reizung. Nachr. d. Kgl. Ges. d. Wiss. z. Göttingen, 1899.

Referate.

Roux, Wilhelm, Die Entwickelungsmechanik ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft. Eine Ergänzung zu den Lehrbüchern der Entwickelungsgeschichte und Physiologie der Tiere. Nach einem Vortrag gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Breslau am 19. Sept. 1904. Mit 2 Tafeln und einer Textfigur. Leipzig, Engelmann, 1905. 276 pp.

Das vorliegende Buch von W. Roux bildet das erste Heft der Vorträge und Aufsätze, welche Roux im Verein mit anderen Forschern über die Ergebnisse der Entwickelungsmechanik zu publizieren beabsichtigt. Das Buch besteht aus dem Haupttexte, welcher 90 Druckseiten umfaßt und zahlreichen Zusätzen, welche einzelne Kapitel bilden.

Das Buch beginnt mit der kurzen Schilderung der Prinzipien der Präformationslehre, nach welcher in dem Ei schon die äußeren Teile des fertigen Tieres erkennbar sein sollten und die Ausbildung des definitiven Organismus in einem Aufwickeln des Zusammengelegten unter Vergrößerung desselben bestehen sollte. Auf diese Vorstellung gründet sich der Name „Entwickelung" für die Bildung eines Organismus aus dem Ei. Darauf wird die Epigenesislehre von K. Fr. Wolff, welcher die drei Keimblätter nachgewiesen hat, dargestellt. Nach den Grundsätzen dieser Theorie ist die Entwickelung nicht bloß ein Sichtbarwerden einer von Anfang an vorhandenen Mannigfaltigkeit von Formen und Strukturen, sondern auch „eine Neubildung von formaler Mannigfaltigkeit aus formal Einfachem, somit eine Erzeugung von Neuem".

Die von diesem Autor inaugurierte Lehre von der Genese der Organe aus den Keimblättern wurde nachher fortgesetzt. Als Erweiterung dieser Lehre sind die Angaben von W. His, C. Rabl, Götte u. a. anzusehen, nach welchen die Zurückprojektion der späteren Organe des ausgewachsenen Tieres nicht nur auf einzelne Bezirke der Keimblätter, sondern auf die materiellen Teilchen des sogar noch ungeteilten Eies möglich ist. Es ist somit zur Aufgabe der Entwickelungslehre geworden, die Wege, welche die einzelnen Teilchen des Eies während des ganzen Lebens durchlaufen, und die Anordnung dieser Teilchen zueinander in jedem Momente der Entwickelung zu erforschen. Diese Forschungsmethode wäre aber eine rein deskriptive, welche höchstens eine formale gestaltliche Auflösung des Entwickelungsgeschehens ergeben könnte.

Die Methode der Erforschung der Ursachen oder Faktoren des Entwickelungsgeschehens wurde erst später in die biologischen Untersuchungen eingeführt. Der wirklich kausalen Erkenntnis der organischen Gestaltungsvorgänge muß eine gestaltliche Analyse vorangehen, in welcher die verwickelten Formwandlungen in wenige einfache ele-

mentare Formänderungen zerlegt werden müssen. Dabei muß man sich aber vergegenwärtigen, daß diese Analyse der Erkenntnis der ursächlichen Momente doch keineswegs gleichwertig ist.

Es muß zugegeben werden, daß die Arbeiten aus dem Gebiete der pathologischen Anatomie und der pflanzen-physiologischen Morphologie der kausalen Forschung der tierischen Entwickelung erheblich voraus gingen. Die ersten Schritte nach der Seite kausaler Erklärung des tierischen Entwickelungsgeschehens sind in den Arbeiten von His zu finden, welcher die große Bedeutung dem ungleichen Wachstum und Stauungen an den betreffenden Nachbarteilen der Keimblätter für die gestaltlichen Entwickelungsvorgänge zugeschrieben hat. Die Fortsetzung der Hisschen Ideen bilden die Arbeiten von Götte, Rauber, welche die größeren Formumwandlungen auf die Vorgänge, die sich in den Zellen abspielen, und die oft in der Umwandlung des gegenseitigen Verhältnisses zwischen den Zellen ihren Ausdruck finden, zurückführen.

Als Vorläufer der kausalen Erforschung der Entwickelungsvorgänge sind von W. Roux die Autoren genannt, welche wie E. Geoffroy Saint-Hilaire, Valentin, Panum, Leuckart, Gerlach, Dareste die künstliche Hervorrufung der Mißbildungen unternommen haben. In allen diesen Untersuchungen aber fehlt es an der genaueren ursächlichen Analyse, so daß die Erkenntnis der eigentlichen kausalen Momente des Entwickelungsgeschehens in diesen Arbeiten nicht erreicht werden konnte.

Die einzige Forschungsmethode, durch welche wir sichere ursächliche Schlüsse über die Entwickelungsfaktoren gewinnen können, ist eine analytische Experimentalmethode. Bei jeder Entwickelung wird aus einem sichtbar einfachen Gebilde ein kompliziertes Gebilde von verschiedenen Mannigfaltigkeiten produziert und diese Produktion muß als Folge von zahlreichen gleichzeitig wirkenden Faktoren aufgefaßt werden. Um die eindeutigen Schlüsse über die kausalen Momente des zu untersuchenden Geschehens zu gewinnen, muß der Vorgang schon im voraus vermutungsweise in einzelne Faktoren zerlegt werden und die Versuchsbedingungen müssen so hergestellt werden, daß womöglich bloß ein solcher Faktor abgeändert wird. Durch successives Abändern, resp. Ausschließen von einzelnen Faktoren, kann endlich der Einblick in den Komplex der wirkenden Faktoren, d. i. in die ganze vollständige Ursache des Geschehens gewonnen werden.

Das mannigfaltigste anorganische Geschehen wurde in Chemie und Physik auf eine verhältnismäßig geringe Zahl von Faktoren zurückgeführt. Obschon in der organischen Natur außer denselben Wirkungsweisen, welche aus der anorganischen Welt bekannt sind, auch „wesentlich davon abweichende Wirkungsweisen uns entgegentreten“, so lehrt doch die Erfahrung, „daß durch Kombination von mehreren Wirkungsweisen neue Wirkungsarten entstehen können“. „Wir nehmen daher — schreibt Roux — bis zum Beweise des Gegenteils an, daß die besonderen Wirkungsweisen, welche in den Lebewesen stattfinden, ihre Ursachen nur in der besonders komplizierten physikalisch-chemischen Zusammensetzung der Lebewesen haben. Nur auf dieser Basis und nur so weit erkennen wir eine Autonomie der gestaltenden Lebensvorgänge an.“ Soweit es nicht möglich ist, das organische Geschehen in die aus der Physik und Chemie wohlbekannten „einfachen“ Faktoren

zu zerlegen, sind wir gezwungen, die ursächlichen Momente auf „komplexe" Wirkungsweisen zurückzuführen.

Unter diesem Namen versteht Roux solche Faktoren, welche „mit besonderen Charakteren des organischen Geschehens" behaftet sind. Die höchste denkbare Leistung wäre — den Anschauungen von Roux gemäß — mit dem Fortschritt der Wissenschaft die gesamten, jetzt als „komplex" anerkannten Faktoren in die einfachen Wirkungsweisen zu zerlegen.

Die zweite Aufgabe für die Entwickelungsmechanik wäre nach gelungener Zerlegung der einzelnen Gestaltungsvorgänge in seine Faktoren und deren Wirkungsweisen, das Quantitative der letzten zu erforschen und auf diese Weise zu wirklichen entwickelungsmechanischen Gesetzen zu gelangen. Da sich das organische Geschehen immer aufs neue wiederholt, so müssen neben der Erforschung des gestaltenden Geschehens auch die Ursachen, zufolge deren die Wiederholung stattfindet, erkannt werden.

Roux ist weiter der Meinung, daß, obschon die Phylogenese, welche nur einmal stattgefunden hat, durch die Experimente „nur per anologiam rückfließend beleuchtet werden" kann, dadurch doch eine kausale Einsicht zu gewinnen ist, so daß die Phylogenesislehre, welche Roux Probiologie nennt, einmal zur experimentellen Wissenschaft wird. Zu den Abteilungen der Entwickelungsmechanik zählt Roux noch die „Proontogenesis", welche „die Bildung des reifen Eies und Samenkörpers aus dem jedenfalls noch viel indifferenteren Keimplasson" umfaßt.

Aus dem Vergleich der Aufgaben und Leistungen der deskriptiven Morphologie und Forschungen nach den kausalen Momenten des morphologischen Geschehens kommt Roux zum Schluß, daß die deskriptive Forschung die Normen oder Regel liefert, unter welchen „die Beständigkeit der Majoritätsfälle des Vorkommenden" zu verstehen sind, von denen zahlreiche Ausnahmen vorkommen können, wenn nur alterierende Faktoren im Spiel sind; die kausale Forschung dagegen produziert Gesetze, d. i. die Beständigkeit des Wirkens, die Gesetze, welche keine Abweichungen zulassen.

Für die Bezeichnung dieser neuen Disziplin, welche nach der Erforschung der kausalen Momente des organischen Geschehens strebt, hat Roux seiner Zeit den Namen „Entwickelungsmechanik" eingeführt, wobei das Wort Mechanik im allgemeinsten Sinne „der Lehre vom mechanistischen, d. h. der Kausalität unterstehenden Geschehen gebraucht wurde".

Nach dieser Schilderung des Programms des neuen biologischen Wissenschaftszweiges bespricht Roux die Ergebnisse der Untersuchungen über die Ursachen, welche die Hauptrichtungen der Gestaltungen des Tieres im Ei bestimmen. Es muß in dem Referat darauf hingewiesen werden, daß die ersten Arbeiten auf dem Gebiete der Entwickelungsmechanik, deren Ergebnisse nach der wirklich analytischen Methode verwertet wurden, von Roux ausgeführt worden sind. Diese Arbeiten haben die Anregung zu zahlreichen prinzipiell wichtigen Forschungen und Leistungen gegeben. In den Einleitungsexperimenten wurde zuerst die Beziehung zwischen der ersten Furchungsebene und der später sichtbaren Symmetrieebene des Tieres festgestellt, es wurde weiter gezeigt, daß bei dem grünen Frosch zur Zeit der ersten Furche auch

schon die Richtungen kopf- und schwanzwärts am Ei bestimmt sind. Nach der Feststellung dieser Tatsachen war es von prinzipieller Bedeutung, die Faktoren, welche die erste Furchungsebene bestimmen, kennen zu lernen. Die Versuche, welche Roux mit der willkürlich lokalisierten Befruchtung bei dem grünen Frosch anstellte, ergaben, daß die erste Furchungsebene dem willkürlich gewählten Befruchtungsmeridian derartig folgte, „daß sie mit ihm ganz oder fast ganz zusammenfiel oder parallel zu ihm stand“ und daß die Befruchtungsseite des Eies immer zur Schwanzseite des Tieres wird. Die Analyse dieser Versuchsresultate, bei welcher die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung des mikrotomierten Versuchsmaterials berücksichtigt wurde, ergab, daß im typisch beschaffenen Froschei „die Vereinigungsrichtung des männlichen und weiblichen Kernes die Richtung der ersten Teilung des durch diese Vereinigung gebildeten Furchungskernes und meist auch des Zellleibes bestimmt“, und daß die Richtung der ersten Einteilung und der Symmetrieebene des Tieres zusammenfallen. — Verläuft in manchen Fällen die Entwickelung nicht im Einklang mit diesem Gesetz, so ist daraus nicht zu schließen, daß das Gesetz falsch ist, sondern solche Fälle beweisen, daß bei ihnen die Alterationswirkungen im Spiel sind.

Bei der Analyse sollen namentlich nach Roux die Entwickelungsursachen in drei Kategorien geteilt werden: 1) in Bestimmungs- oder Determinationswirkungen, welche die Art der Entwickelung bestimmen, 2) in Ausführungswirkungen, von welchen die Aktivierung des Determinierten abhängt und 3) in die Alterationswirkungen und Regulationswirkungen, welche zur Entwickelung nicht nötig sind, aber falls sie vorkommen, die Entwickelung verzögernd, beschleunigend oder alterierend beeinflussen können.

Die Entwickelung, welche nur durch die zwei ersten Kategorien der Wirkungen bedingt ist, nennt Roux typische Entwickelung im Gegensatz zu der atypischen, bei welcher auch die Alterationswirkungen tätig sind. In der freien Natur, wo die Fernhaltung der Alterationsursachen fast ausgeschlossen ist, verläuft die „normale“ Entwickelung unter Beteiligung solcher Faktoren, welche zur Entwickelung nicht nötig sind und doch die gestaltende Wirkung ausüben. Die „abnorme“ Entwickelung verläuft unter dem Einfluß der Alterationsfaktoren, welche abnorm beschaffen sind.

Auf Grund der weiteren Untersuchungen kommt Roux zum Schluß, daß die zur Entwickelung nötigen Wirkungsweisen (z. B. Luft, Temperatur) keine gestaltende Wirkung auf die Entwickelung ausüben, obschon diese Ausführungsfaktoren zur Entwickelung nötig sind. — In Anbetracht dessen soll nach der Ansicht von Roux die Entwickelung des befruchteten Eies in Bezug auf die bestimmenden Entwickelungsfaktoren als Selbstdifferenzierung zu bezeichnen sein, die Organismen selbst stellen die Komplexe der Wirkungen, welche die Entwickelung hervorbringen, die äußere Welt hat nur das Baumaterial und die Ausführungsenergie zu liefern.

Roux schildert weiter die von ihm angestellten Experimente, auf welche er die Berechtigung des Begriffes der „Selbstdifferenzierung“ im Hervorbringen der Gestaltung des Embryo stützte. Die Experimente

sollten die Frage entscheiden, ob die Entwickelung des befruchteten einzelnen Eies ein formales Gesamtwirken der Teile desselben darstellt?

Aus der Beobachtung, daß trotz der künstlich hervorgerufenen Deformation der Froscheier und trotz der Defekte, welche an den Eiern gesetzt wurden, die normal gestalteten Embryonen sich aus so behandelten Eiern entwickelten, hat Roux den Schluß gezogen, daß „weder alle Eisubstanz, noch ihre vollkommen normale Anordnung zur Entwickelung der normal gestalteten Embryonen nötig ist".

Die weiteren Versuche sollten das Problem auf spätere Entwickelungsstadien erweitern. Roux hat sich namentlich die Frage gestellt, ob jeder der ersten Blastomeren das Material zur Bildung der betreffenden Körperhälfte und die die Entwickelung bestimmende Energie in sich trägt, oder ob die Zusammenwirkung der beiden Blastomeren zur Gestaltung des Organismus erforderlich ist. Nach Ausschaltung eines der ersten Blastomeren hat sich der überlebende zu einem halben Embryo entwickelt. Man konnte auf analoge Weise auch Dreiviertelembryonen künstlich produzieren.

Aus der Analyse dieser Versuche hat Roux den wichtigen Schluß gezogen: „Die typische Entwickelung des Froschembryo erfolgt eine große Strecke weit durch Selbstdifferenzierung der ersten Furchungszellen, resp. des Komplexes ihrer Teilzellen und stellt daher eine Art von Mosaikarbeit dar." Diese Experimente und ihre von Roux angegebene Deutung haben die Anregung zu zahlreichen wertvollen, an verschiedenstem Material angestellten Versuchen gegeben. Roux beschränkt sich aber in seinem Buch bloß auf die Erwähnung der anderen Autoren, indem er die genauere Besprechung der Resultate dieser Arbeiten für spätere Sondervorträge reserviert.

Außer den Untersuchungen über das Selbstdifferenzierungsprinzip wurden auch Versuche angestellt behufs der Ermittelung der „Spezifikation". Als Spezifikation sind die „Veränderungen der Teile" des Organismus zu verstehen, welche z. B. bei der Transplantation vorkommen. Roux unterscheidet die Selbstspezifikation, wenn die determinierenden Faktoren in dem betreffenden Teile liegen und die relative Spezifikation, wenn äußere Einwirkungen dabei beteiligt sind. Nachher bespricht Roux nur ganz kurz die Ergebnisse der Untersuchung über „abhängige Differenzierung". Die Bildung eines Armes der Pluteuslarve, welche durch den von einer Kalknadel ausgeübten Reiz (Herbst) veranlaßt ist, wird von Roux als Beispiel angeführt. Auch die Forschungen über die Wirkung der äußeren Faktoren auf die Entwickelung, die Analyse der Wachstumsvorgänge, wie auch die Untersuchungen der Folgen der auf das Ei ausgeübten Wirkungen (künstliche Parthenogenese, Merogonie), die Bastardierungsversuche und Studien über die Vererbung, die Experimente über die Wirkung von Hunger und reichlicher Fütterung, weiter die Experimente, welche an dem Material der anorganischen Welt angestellt und zur Aufklärung des organischen Geschehens verwendet wurden, sind von Roux bloß droblemweise erwähnt. Durch die Darstellung dieser Forschungsrichtungen ist man zwar über die bisherigen Ergebnisse auf dem betreffenden Gebiete nicht genau informiert, man gewinnt aber eine Orientation in der Gruppierung der Probleme. Das Selbstdifferenzierungsprinzip,

welches auf maschinenmäßiges Geschehen im Leben hinzuweisen schien, ist jedoch durch das Selbstregulationsprinzip in gewisser Weise begrenzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Regeneration, funktionelle Anpassung und Anpassung an den Wechsel der äußeren Bedingungen haben namentlich gezwungen, das Vermögen der Selbstregulation in allen Funktionen der Lebewesen und der Gestaltungsfunktionen den allgemeinen elementaren Lebensfunktionen zuzuzählen. Je weiter das Gebiet der Untersuchung der Regulationsvorgänge erweitert und je genauer es erforscht wurde, was besonders als Verdienst von Hans Driesch anerkannt werden muß, desto mehr hat sich die Zahl der Vorgänge vermehrt, welche einer mechanistischen maschinenmäßigen Ableitung vorläufig wenig zugängig sind. Diesem Forscher z. B. gehört das Verdienst, festgestellt zu haben, daß ein von zwei Zellenstadien isolierter Blastomer der Echinodermen einen ganzen Embryo produziert. Diese Entdeckung wurde von mehreren Autoren an verschiedenem Material bestätigt.

Der Unterschied zwischen den früher besprochenen Ergebnissen von W. Roux am Froschei und den Resultaten von H. Driesch bei Echinodermeneiern läßt sich durch verschiedene Beschaffenheit der Eier erklären. Je nach dem Differenzierungszustande des Eidotters sind die Furchungszellen in ihrem Entwickelungsvermögen ungleichwertig (die Furchungszellen entwickeln sich zu Embryoteilen), totipotent (die Furchungszellen entwickeln sich zu ganzen, kleinen Embryonen), oder besitzen das Vermögen, je nach der Anordnung ihres Dotters einen Halbembryo oder sogleich auch mehr bis zu einem Ganzembryo hervorzubringen. Ganz kurz schildert Roux abweichende Deutungen, welche den vorher beschriebenen Versuchen Driesch gegeben hat. Bekanntlich wurden die Ergebnisse dieser Experimentenreihe, welche bisher schon eine umfangreiche Literatur besitzt, viel diskutiert. Roux, welcher eigentlich der Begründer dieses Forschungsgebietes ist, faßt hier seine Ansichten kurz folgendermaßen zusammen: „Unter typischen Verhältnissen entwickeln sich bei vielen Tieren erwiesenermaßen die ersten Furchungszellen und die Komplexe ihrer Nachkommen in hohem Maße selbständig und auch viele spätere einzelne Zellen haben ein, wenn auch wohl nur geringeres Selbstdifferenzierungsvermögen." Die Selbständigkeit der Zellen kann durch Störungen vermindert oder aufgehoben werden: „Es finden differenzierende Wirkungen vieler oder aller Zellen in einer vom vorhandenen Ganzen und von der Lage jeder Zelle in ihm abhängigen Weise statt; die Teile gelangen unter determinierende Wirkung großer Teile, resp. des Ganzen, die nun eine regulierende ist."

Zwei Arten des Entwickelungsgeschehens können also unterschieden werden: die typische und die regulatorische Entwickelung. Die Erörterungen dieser zweiten Kategorie der Entwickelungsvorgänge, bei welcher die Wechselwirkung aller Teile aufeinander und der Einfluß des Ganzen in den Resultaten des gestaltenden Geschehens sich geltend macht, hat zum Begriff des teleologischen Geschehens Anlaß gegeben. Roux geht auf die Analyse dieser Ansichten, wie auch auf Argumente, welche z. B. Driesch anführt in Bezug auf das Allgemeine, nicht näher ein und schildert nur seine eigenen Anschauungen.

Roux ist der Ansicht, daß viele Gestaltungen, welche als zweck-

mäßig betrachtet werden, überhaupt nicht zweckmäßig regulatorische Leistungen sind. Diese Anschauung illustriert Roux mit einigen Beispielen. Die anderen Erscheinungen, welche zu dieser Kategorie gezählt werden, wie die funktionellen Anpassungen, manche Regenerationserscheinungen, die Störungen der Anordnung der Zellen, chemische Selbstregulationen, sind zwar zweckmäßig oder besser gesagt „dauerfördernd“ (Roux), sind aber der mechanistischen Erklärung zugängig.

Roux ist also der Meinung, daß das organische gestaltende Geschehen mechanistisch vollkommen erklärbar ist, worunter ein „vollkommen der Kausalität folgendes, also beständiges Geschehen verstanden werden soll, ein Geschehen, welches unter gleichen Umständen stets in gleicher Weise vor sich geht“. Roux nimmt weiter an, daß die organischen „gestaltenden“ (determinierenden und realisierenden) Wirkungsweisen in letzter Instanz durchaus auf die im anorganischen vorkommenden physikalischen und chemischen Wirkungsweisen zurückführbar seien.

Das Buch enthält, wie wir aus der objektiven Zusammenfassung gesehen haben, das Programm und die wichtigsten Ergebnisse der bisherigen Forschungen. Beim Vergleich dessen, was bisher auf diesem Gebiete geleistet worden ist, fällt meiner Ansicht nach sofort auf, daß bisher nur der erste Teil des Programmes verwirklicht werden konnte. Man hat namentlich die Untersuchung des morphogenetischen Geschehens auf die Bahnen der kausalen Forschung gelenkt.

Ich glaube, daß die gesamten Forscher, welche auf dem Gebiete der experimentellen Biologie jetzt arbeiten, mit Roux einverstanden sind, daß die morphologische Entwickelung ein „der Kausalität vollkommen folgendes Geschehen“ ist. Faßt man dieses Prinzip als mechanistisch auf und sieht von der Zurückführung der Lebens- und Entwickelungserscheinungen auf die chemisch-physikalischen Faktoren ab, so sind, glaube ich, alle Biologen, welche experimentell arbeiten und die Experimentenergebnisse wissenschaftlich analysieren, als Mechanisten zu bezeichnen.

Den zweiten Punkt des Programms bildet das Postulat, alle organischen gestaltenden Wirkungsweisen auf die in der anorganischen Welt vorkommenden physikalischen und chemischen Wirkungsweisen zurückzuführen. Die Uebersicht der bisherigen Resultate, welche in dem besprochenen Buche von Roux gegeben wurde, lehrt, daß es bisher nicht gelungen ist, die gestaltend wirkenden Faktoren in diese „einfachen“ Komponenten zu zerlegen.

Roux gibt selbst zu: „Freilich muß noch fast alles in typischer Weise Determinierende auf komplexe Wirkungsweisen zurückgeführt werden und fast nur die Ausführung des Determinierten und die Alteration desselben konnten bisher auf anorganische, sei es komplizierte oder einfache Wirkungsweisen, zurückgeführt werden.“

Wenn ich diese Schlußfolgerung hervorhebe, so geschieht es nicht etwa im Sinne eines Einwandes gegen Roux oder als Vorwurf gegen die neue Forschungsrichtung. Im Gegenteil scheint mir, daß in der Beurteilung der Tragweite jedes Wissenschaftszweiges das berücksichtigt werden muß, was geleistet worden ist, nicht dasjenige, was aus dem Programme nicht verwirklicht wurde, und weitere Forschungen müssen erst zeigen, ob das Postulierte sich als ausführbar erweisen wird.

Die Darstellungsweise derjenigen Probleme, welche Roux eingehender in seinem Buch bespricht, ist so klar und genau, daß man vollkommen über dieselben informiert wird. Auch für diejenigen Biologen, welche diese Forschungsrichtung bisher nicht verfolgt haben, kann die Lektüre dieses wertvollen Buches als Einführung in die einzelnen wichtigsten Abteilungen der Entwickelungsmechanik dienen. Auch die Darstellung der bisherigen Untersuchungsergebnisse, besonders der klassischen Experimente, welche von Roux selbst angestellt und analysiert wurden und welche den Ausgangspunkt für zahlreiche spätere Experimente anderer Forscher bildeten, zeichnet sich durch besondere Klarheit und Genauigkeit aus.

Andere Kapitel, wie z. B. über die Regenerationserscheinungen, über Einfluß der äußeren Welt auf die Entwickelung, sind sehr kurz gefaßt, nicht alle Resultate der bisherigen Forschungen sind des Genaueren gewürdigt, immerhin wird man aber über die auf diesem Gebiete aufgestellten Probleme orientiert.

Diese Orientierung in den Hauptproblemen und die Einführung in die analytische Forschungsmethode ist, glaube ich, der Hauptzweck der Abhandlung. Da die ausführliche Darstellung der bisherigen Ergebnisse in späteren Sondervorträgen stattfinden soll, so beeinträchtigt eine gewisse Ungleichmäßigkeit in der Ausführlichkeit der Besprechung der einzelnen Kapitel der Entwickelungsmechanik, die man vielleicht bei der Lektüre empfindet, die Bedeutung des Buches nicht.

Immerhin wäre bei der Darstellung der Hauptprinzipien der mechanistischen und vitalistischen Anschauungen vielleicht wünschenswert gewesen, daß auch die Argumente der Anhänger der Lebensautonomie angeführt wären.

In Bezug auf die Beweiskraft der Argumente, welche das mechanistische Prinzip der einzelnen Probleme nachweisen sollen, möchte ich nur hervorheben, daß im Kapitel über Regenerationserscheinungen die Voraussetzung, welche die Grundlage der Argumentation von Roux bildet, doch nicht bewiesen ist. Roux setzt namentlich voraus, daß „in den an der Regeneration beteiligten Zellen noch indifferentes Keimplasma, welches das ganze Lebewesen in noch unentwickeltem Zustande also implicite repräsentiert, vorhanden ist“. Diese Voraussetzung, von welcher Roux sagt, daß „wir Gründe haben, das anzunehmen“, ist bisher positiv nicht bewiesen worden und kann bloß vermutungsweise ausgesprochen werden, deswegen hat die Argumentation in diesem Abschnitte nicht eine solche Beweiskraft, wie sie die anderen Kapitel des Buches auszeichnet.

Dem Haupttexte des Buches hat Roux zahlreiche Anmerkungen hinzugefügt. Diese Anmerkungen und Zusätze bilden oft ganze Kapitel über die im Texte skizzierten Probleme.

Einige von ihnen sind nur anhangsweise dem Buche über Entwickelungsmechanik angeschlossen und stehen mit dem Hauptinhalt des Buches, welches die Ergebnisse und Methoden der experimentell arbeitenden Disziplin behandelt, nicht in unmittelbarem Zusammenhang, so das Kapitel über Urzeugung, das, wie ja aus dem Wesen dieses Problems hervorgeht, bei dem jetzigen Stand der Wissenschaft bloß die persönliche Vermutung enthalten kann.

Andere Zusätze enthalten sehr wichtige Begründungen der Argumentation des Haupttextes, die Ergänzungen zur Darstellung der Untersuchungsergebnisse, die Ausführungen der Analyse des gestaltenden Geschehens und sind zum besonderen Studium zu empfehlen.

Es ist zu schwer, im Referat den Inhalt dieser einzelnen Kapitel ausführlich zu besprechen; ich möchte nur speziell auf die schöne Analyse der Differenzierungsarten, der Begriffe der Spezifikation und der Wachstumsvorgänge hingewiesen haben. Das genaue Inhaltsverzeichnis erleichtert sehr die Orientierung.

Seit der trefflichen Arbeit von Driesch: „Ueber Methode der Morphologie“ ist die Arbeit Roux's das erste Buch, welches in ausführlicher Weise den Unterschied zwischen den deskriptiven und kausalen Forschungen darstellt, und da hier noch viele Ergebnisse der bisherigen Forschungen in klarer und leicht verständlicher Form dargestellt, die anderen Untersuchungen problemweise gruppiert sind, so glaube ich, daß es für den weiteren Leserkreis der Biologen, welche über die entwickelungsmechanischen Forschungen orientiert sein wollen, im höchsten Grade willkommen und anregend sein dürfte.

Da die ganze Arbeitsrichtung auf dem Gebiete der Entwickelungsmechanik sich erst die Wege ebnen muß und auch in didaktischer Richtung wenig Beachtung findet (vergl. auch Drieschs „System der Biologie“, Süddeutsche Monatschr., II. Jahrg. 1905), so ist das Rouxsche Buch, welches die Ausgabe der Vorträge und Aufsätze über Entwickelungsmechanik inauguriert, angetan, dazu beizutragen.

E. Godlewski jun. (Krakau).

Arbeiten über die Verdauungsfermente aus der medizinischen Klinik in Gießen. Ueber den Umfang der Fettverdauung im Magen. Von **Adolf Zinsser.** Ueber das fettspaltende Ferment der Magenschleimhaut. Von **Albert Fromme**. Ueber das Zeit- und Fermentgesetz des Pankreassteapsins. Von **Hans Engel.** Untersuchungen über das Zeitgesetz des menschlichen Labfermentes und dessen quantitative Bestimmung. Von **Georg Becker**. Ueber die Volhardsche Methode der quantitativen Pepsin- und Trypsinbestimmung durch Titration. Von **Walther Löhlein.** Braunschweig, Vieweg u. Sohn, 1905.

Auf Veranlassung F. Volhards wurden in der medizinischen Klinik in Gießen fünf Arbeiten über Verdauungsfermente ausgeführt.

Nachdem die Angaben Volhards über die fettspaltenden Eigenschaften der Magenschleimhaut von anderen Autoren nicht oder nur in geringem Umfange bestätigt worden waren, hatte Ellinger die gleichen Befunde wie Volhard erheben können, während Volhard selbst und Stade Anhaltspunkte für die fermentative Natur des Prozesses beibrachten. Zinsser übernahm es nun, den Umfang der Fettspaltung im Magen am Lebenden zu prüfen, wobei er sein Hauptaugenmerk auf die Gewinnung einer brauchbaren Emulsion zu richten hatte, da er die negativen Ergebnisse von Marcet, Cash, Ogata, Klemperer und Scheuerlen auf die Verwendung nicht emulgierten Fettes zurückführte. Er verwendete, da Milch sich durch die im Magen eintretende Fällung grober, nicht extrahierbarer Brocken als ungeeignet

erwies, eine Suspension von Eigelb in Bouillon und die v. MERINGsche Eigelbzuckerlösung. Bei seinen Versuchen ergab sich für den normalen Magen eine nachweisbare Spaltung von 25 Proz. des eingeführten Fettes, ein Wert, der infolge der im sauren Medium eintretenden Abrahmung und rascheren Ausstoßung der abgerahmten Teile wahrscheinlich hinter dem tatsächlich erreichten zurückbleibt. Dieser Umstand verhindert wohl auch den Nachweis eines konstanten Zusammenhanges zwischen Verdauungszeit und Größe der Fettspaltung und bewirkt ferner, daß im hyperaciden Magen nur ein geringerer, im achylischen Magen ein bis zu 45 Proz. des eingeführten Fettes ansteigender Wert für die Größe der Fettspaltung gefunden wurde. Das fettspaltende Ferment geht nicht durch das Filter. Die Möglichkeit, daß die fettspaltenden Eigenschaften des Magensaftes auf zurückfließendes Pankreassekret zurückzuführen seien, sucht ZINSSER durch verschiedene Erwägungen und Versuche mit METTschen Röhrchen auszuschließen, besonders auch durch die Untersuchung der Magenverhältnisse eines wegen narbiger Pylorusstenose nach Schwefelsäureverätzung gastroenterostomierten Patienten mit vollständiger Achylie und deutlichem Gallenrückfluß. Der alkalisch reagierende Magensaft enthielt Trypsin und war der einzige der untersuchten Fälle von Achylie, bei dem das Filtrat eine nennenswerte fettspaltende Wirkung aufwies, was, wie oben erwähnt, beim fettspaltenden Bestandteile des reinen Magensaftes nicht der Fall ist.

ALBERT FROMME versucht in seiner Arbeit näheres über die Eigenschaften des fettspaltenden Fermentes der Magenschleimhaut zu ermitteln, das nach ihm, wie nach VOLHARD, von den Fundusdrüsen geliefert wird, wie aus der Tatsache hervorgeht, daß Glycerinextrakte des Fundusteiles sehr gut, solche des Pylorusteiles gar nicht fettspaltend wirkten. Diese Tatsache dient auch zur Ausschließung der Wirkung zurückfließenden Pankreassaftes, da dieser den Pylorusteil vorzugsweise durchtränkt hätte und zum Ausschlusse der Bakterienwirkung, die wohl gleichmäßig über den ganzen Magen verbreitet wäre. Bakterienwirkung wird auch durch die Tatsache ausgeschlossen, daß 48-stündiges Stehen der Schleimhaut vor der Extraktion keine Vermehrung, sondern eine Herabsetzung der Wirkung hervorrief. Ueber die Methodik durch Titration ungespaltener und gespaltener Emulsion siehe die Arbeit selbst. Das Ferment verhält sich beim Hunde- und Schweinemagen nicht gleich; beim Schweinemagen wird es nur langsam durch Glycerin aufgenommen, die fettspaltende Kraft nimmt mit dem Stehen des Glycerinextraktes zu, nacheinander hergestellte Glycerinauszüge des gleichen Magens zeigen gleich starke Wirkung. Wässerige Extrakte herzustellen, gelang FROMME nicht, Autolyse vernichtet das Ferment, ebenso Liegen des Magens an der Luft im Gegensatze zu den Versuchen beim Pankreas, die eine Steigerung der Wirkung, nachdem das Organ dem Luftsauerstoff ausgesetzt war, ergaben. Filtrate des Extraktes sind unwirksam. Das Extrakt des Hundemagens wirkt schon am ersten Tage stark und ist weniger empfindlich. Versuche, die VOLHARD-STADEsche Erweiterung der SCHÜTZ-BORISSOWschen Regel (bei gleichen Fermentmengen verhalten sich die Mengen der Verdauungsprodukte wie die Quadratwurzeln aus den Verdauungszeiten) zu bestätigen, mißlangen. Die in der beschriebenen Art gewonnenen Fermente sind Zellfermente, die sich anders

verhalten als die wasserlöslichen Saftfermente. Ob sie zu diesen in der Beziehnng des Profermentes zum Fermente stehen, läßt F. unentschieden. Das Zellferment des Schweinemagens läßt sich durch Alkali nicht nur in seiner Wirkungsfähigkeit steigern, sondern auch in Lösung bringen, während es durch Säure zerstört wird, im Gegensatz zu dem Verhalten des Fermentes aus Hundemagen, das sich ähnlich wie das des Menschen verhält. Die Wirkung des Glycerinextraktes wird durch Verdünnung mit mehr Glycerin geschwächt, als reversibel ließ sich die Wirkung des Fermentes nicht erweisen.

Hans Engel suchte unter Anwendung teils von Glycerinlösungen, teils von Aufschwemmungen des käuflichen „absoluten" Pankreatins Rhenania, im übrigen mit der gleichen Methodik, wie sie Zinsser und Fromme zur Anwendung brachten, die Gültigkeit des Zeit- und Fermentgesetzes für das Pankreassteapsin zu erweisen und fügte auch einige diesbezügliche Versuche über das fettspaltende Ferment der Magenschleimhaut bei. Den Werten, die er erhält, schreibt er eine genügende Uebereinstimmung zu, sofern die Zeit der Wirkung oder die Größe der Fettspaltung nicht übermäßig groß wird. Doch sei bemerkt, daß die von ihm noch als übereinstimmend angenommenen Konstanten bis zu nicht unbeträchtlichen Bruchteilen ihres Wertes untereinander abweichen. Von seinen Versuchen mit Magensaft ist das Gleiche zu berichten; dem Ref. erscheinen alle Versuche mathematischer Formulierung der Vorgänge bei Anwendung von Substanzen, denen ein so hoher Grad von Unreinheit und Inkonstanz der Zusammensetzung beiwohnt, wie es bei den von uns verwandten Fermenten der Fall ist, verfrüht.

Den Mangel einer quantitativen Bestimmung, speziell des Labfermentes, hebt auch Becker hervor, der sehr umfangreiche und nach verschiedenen Seiten variierte Versuchsreihen, bezüglich derer auf das Original verwiesen werden muß, anstellte, zwecks Untersuchung, ob die Resultate der Fuld-Morgenrothschen Versuchsanordnung auch für das menschliche Labferment, das Parachymosin, die Aufstellung des für das Kälberlab aufgestellten Zeitgesetzes gestatten. Er konnte dieses Zeitgesetz für das Parachymosin nicht bestätigen, aber durch Zusatz von Kaliumchlorid und Säuren eine erhebliche Annäherung an das Zeitgesetz des Kälberlabes erzielen. Für die relative Abnahme der Milch koagulierenden Wirkung bei längerer Versuchsdauer fand er den Grund nicht in den dazu nötigen Verdünnungsflüssigkeiten. Zugleich gibt er Anweisungen für die Technik der quantitativen Bestimmung.

Die Reihe dieser Arbeiten schließt endlich Löhlein, der die Methodik zur quantitativen Pepsin- und Trypsinsbestimmung im einzelnen ausarbeitete. Oskar Rosenthal (Berlin).

Goppelsroeder, Friedrich, Studien über die Anwendung der Kapillaranalyse. I. Bei Harnuntersuchungen. II. Bei vitalen Tinktionsversuchen. Basel, Birkhäuser 198 pp.

G. hat die Kapillaranalyse, d. h. die Kunst, verschiedene Stoffe durch ihre oder ihrer Lösungen auf ungleiche Adsorptionskraft und kapillares Steigvermögen gegründete verschiedene Steighöhe in kapillaren Medien, z. B. in reinem Fließpapier, zu trennen, in ausgedehnten Versuchen auf Harnuntersuchungen und für vitale Tinktionsversuche an-

zuwenden gesucht. Nur der letztere Teil kann ein allgemein physiologisches Interesse beanspruchen. G. hat Versuche mit Helix pomatia, Rana esculenta und Cyprinus auratus angestellt, die teilweise oder ganz in Farbstofflösungen gehalten wurden. Selbstverständlich eignen sich für diese Studien auch die Injektion von Farbstofflösungen und die Verfütterung farbstoffhaltiger Nahrung. G. hat eine große Reihe von Farbstoffen geprüft und mit seiner Methode die Aufnahme derselben in Organe nachweisen können, in denen sich diese dem Auge oder gröberen analytischen Methoden entzog und die Resultate seiner Versuche in umfangreichen Tabellen niedergelegt. Er bespricht auch kurz die Geschichte früherer ähnlicher Versuche und verheißt bei der Fortsetzung seiner Studien unter anderem auch Versuche mit den Leukoverbindungen der Farbstoffe, die in Blut und Lymphe in die Farbstoffe selbst übergehen. Der Ref. sieht diesen Versuchen mit besonderem Interesse entgegen, da es ihm schwierig erscheint, eine Versuchsanordnung zu treffen, die einen Schluß darüber erlaubt, ob die Leukoverbindung oder der aus ihr in den Körpersäften entstandene Farbstoff Aufnahme in die Gewebe gefunden hat. Oskar Rosenthal (Berlin).

Palladin, W., Ueber den verschiedenen Ursprung der während der Atmung der Pflanzen ausgeschiedenen Kohlensäure. (Vorläufige Mitteilung.) (Ber. d. deutschen botan. Gesellsch., Bd. 23, Heft 6.)

P. stellt ein Schema für die Atmung der Pflanzen auf, indem er der dabei entstehenden Kohlensäure einen wenigstens dreifachen Ursprung zuerkennt und unterscheidet demnach: „1) Nukleokohlensäure, d. h. die Kohlensäure, welche zum Teil durch im Preßsaft unlösliche, zum Teil lösliche, mit dem Protoplasma verbundene Enzyme hervorgerufen wird, 2) Reizkohlensäure, d. h. die Kohlensäure, welche von dem Protoplasma selbst (wie es scheint unmittelbar) unter der Wirkung verschiedener Reize gebildet wird. 3) Oxydasekohlensäure, d. h. die Kohlensäure, welche durch verschiedene Oxydasen (Katalase, Oxydase u. s. w.) hervorgerufen wird." Die Menge der Nukleokohlensäure ist von der Menge der Nukleoproteide abhängig, für das bei ihrer Bildung tätige Enzym schlägt P. den Namen Carbonase vor und läßt seine Beziehungen zu den Enzymen der Alkoholgärung noch unentschieden; es wird im Gegensatze zu diesen durch Kieselgur absorbiert. Die Produktion der Reizkohlensäure erlischt natürlich mit dem Leben, als der Fähigkeit, auf Reize zu reagieren. Bezüglich der Einzelheiten der an erfrorenen oder ausgepreßten Pflanzen angestellten Versuche siehe die Arbeit selbst.

Oskar Rosenthal (Berlin).

Therniajew, E., Ueber den Einfluß der Temperatur auf die normale und die intramolekulare Atmung der verletzten Pflanzen. (Ber. d. deutschen botan. Gesellsch. Bd. 23, Heft 5.)

Nachdem Böhm, Stich, Richard, Dorofējew und Smiroff gefunden hatten, daß Verletzung die Atmungsenergie der Pflanzen erhöht, Smirnoff nachgewiesen hatte, daß die intramolekulare Atmung der verletzten Pflanzen keine Steigerung erfährt und Bormier und Mangin die

durch Temperatursteigerung bewirkte Atmungsvermehrung bei unverletzten Pflanzen dargetan hatten, versuchte TSCH. auf PALLADINS Veranlassung auch noch den Einfluß der Temperaturerhöhung auf die Atmung verletzter Pflanzen zu untersuchen. Er verwandte dazu Zwiebeln von Allium Cepa und bestimmte die CO_2-Ausscheidung mit PETTENKOFERschen Röhren. Die verletzten Zwiebeln bildeten in seinen Versuchen bei erhöhter Temperatur bedeutend mehr CO_2 als bei gewöhnlicher Temperatur und erreichten auch bei erhöhter früher, als bei Zimmertemperatur das Atmungsmaximum. Auch er fand keine Steigerung in der Energie der intramolekularen Atmung, weder bei gewöhnlicher, noch bei erhöhter Temperatur, wenn der ganze Versuch in sauerstofffreier Atmosphäre stattfand. „Die Verhältnisse der bei gewöhnlicher und bei erhöhter Temperatur ausgeschiedenen CO_2-Mengen steigen täglich bei der normalen Atmung und sinken bei der intramolekularen Atmung."

OSKAR ROSENTHAL (Berlin).

Porodko, Th., Studien über den Einfluß der Sauerstoffspannung auf pflanzliche Mikroorganismen. (Jahrb. f. wissensch. Botanik, Bd. 41, 1905.)

An Kulturen von mehreren Arten von Fäulnisbakterien, Schwefelbakterien und Schimmelpilzen hat der Verfasser die Folgen sowohl von maximalen wie von minimalen Sauerstoffspannungen untersucht. Die geimpften Reagenzgläser wurden unter einen Cylinder gebracht, welcher entweder mit einer Kompressionspumpe oder mit einer Wasserluftpumpe verbunden war, je nachdem die Folgen von maximalen oder von minimalen O_2-Spannungen ermittelt werden sollten. Von jeder Art der Mikroorganismen hat der Verf. stets in vier Röhrchen abgeimpft, von denen zwei für den Versuch, zwei zur Kontrolle dienten. Für die Beurteilung der Wirkung verschiedener O_2-Spannungen auf diese Mikroorganismen wurde vor allem ihr Wachstum in den Röhrchen in Betracht gezogen.

Von den Schlüssen, zu denen der Verf. gelangt, seien hier die folgenden angegeben:

1) Die verschiedenen Mikroorganismen bieten in Bezug auf ihre maximalen Sauerstoffspannungen verschiedene Abstufungen, von den strengsten Obligatanaëroben an, die fast bei Spuren von Sauerstoff absterben, bis zu den Bakterien, die noch bei einer Sauerstoffspannung von ca. 9,5 Atmosphären mäßig gedeihen.

Bei der maximalen und supramaximalen Sauerstoffspannung bleibt jegliche Entwickelung der Mikroorganismen aus. Ob aber dabei der Organismus abgetötet oder nur in seiner Entwickelung gehemmt ist, kann man leicht entscheiden, indem man die betreffenden Kulturen nach dem Abschluß des Versuches unter normale Bedingungen bringt. Nun ergab sich, daß die abtötende Wirkung der gesteigerten Sauerstoffspannung nur für die Schwefelbakterien NATHANSOHNS und Bac. mycoides konstatiert wurde. Die übrigen Arten aber starben, selbst bei O_2-Spannungen, welche bedeutend höher als die maximalen lagen, nicht ab, wurden jedoch merklich geschädigt (späteres Auftreten und langsamerer Verlauf des Wachstums, Störungen in der Farbstoffbildung).

2) Die oberen Grenzen der optimalen O_2-Spannung sind ebenso

wie die Stufen der schädlichen Wirkung gesteigerten O_2-Druckes für verschiedene Mikroorganismen spezifisch verschieden. Diese oberen Grenzen der optimalen Sauerstoffspannung scheinen nicht von der Höhe der Sauerstoffmaxima abzuhängen, und ebenso stehen die Stufen der schädlichen Wirkung der gesteigerten Sauerstoffspannung in keinem einfachen Verhältnis zu den maximalen Sauerstoffdrucken.

Im II. Teil der Arbeit werden die Ergebnisse mitgeteilt, die der Verf. über die Wirkungen minimaler O_2-Spannungen erzielt hat. Es kamen natürlich bloß die Obligataëroben in Betracht. Er findet unter unter anderem folgendes:

1) Jeder aërobe Mikroorganismus besitzt sein spezifisches Sauerstoffminimum.

Die Sauerstoffminima der Schimmelpilze liegen höher als die der Bakterien.

Die unteren Grenzen der meisten Obligataëroben liegen sehr tief und können sicherlich schon die Entwickelung der Obligatanaëroben zulassen (Chudjakow).

2) Aus der Vergleichung der maximalen und minimalen Sauerstoffspannungen der verschiedenen untersuchten Mikroorganismen geht hervor, daß die Annahme, einer niedrigen unteren müsse auch eine ebensolche obere Grenze entsprechen, die Obligataëroben würden also ein höheres Maximum aufweisen als die Fakultativanaëroben, bei denen die untere Grenze auf Null herabreicht (Chudjakow), nicht richtig ist. Unter den untersuchten Formen besitzen gerade fakultativ anaërobe Formen die höchsten Maxima, während die aëroben Organismen durchweg relativ niedrige Grenzen aufweisen. Die Spannweite der einzelnen Organismen, der Abstand zwischen oberer und unterer Grenze ist ebenso gut wie deren absolute Höhe eine spezifische Eigenschaft.

3) Die verschiedenen Funktionen der Mikroorganismen verhalten sich gegen verminderte O_2-Spannung sehr ungleich. Zuerst erlischt die Fähigkeit der Farbstoffbildung bei den Bakterien und die der Sporenbildung bei den Schimmelpilzen. Die Wachstumsfähigkeit dagegen läßt sich bei einem bedeutend tiefer liegenden O_2-Druck sistieren. Noch tiefer liegt die Grenze für die Lebensfähigkeit des Organismus. Man muß die subminimalen O_2-Spannungen noch längere Zeit einwirken lassen, um die Mikroorganismen dauernd zu schädigen resp. abzutöten.

Baglioni (Neapel).

Fuchs, R. F., Physiologisches Praktikum für Mediziner. XV + 261 pp. groß 8°. Mit 93 Abbildungen. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1906.

Die Einführung des obligatorischen physiologischen Praktikums im Studiengange der deutschen Mediziner läßt erwarten, daß auch die Zahl der gedruckten Anleitungen zu diesem Praktikum zunimmt, welche mehr oder weniger den lokalen Gepflogenheiten in der Einrichtung des Praktikums an den verschiedenen Universitäten entsprechen. Des Verf. Bestreben war es, wie er selbst im Vorworte bemerkt, ein Buch zu schaffen, welches „nicht nur den Verhältnissen der Erlanger Kurse angepaßt ist“; — und darum hat er „in jedem der einzelnen Kapitel eine größere Reihe von Versuchen beschrieben, als in einem Semester

erledigt werden können, um eine verschiedene Auswahl in verschiedenen Instituten zu ermöglichen". Dabei sind die physiologisch-chemischen Versuche absichtlich weggelassen, dieselben sollen in einem von Oskar Schulz verfaßten, im gleichen Verlage erscheinenden „chemischen Praktikum für Mediziner" wiedergegeben werden.

Der Verf. wollte es ferner vermeiden, der allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie eine dominierende Stellung in dem Buche einzuräumen, wie es in den beiden Büchern von Schenck und von Hermann geschehen ist, wo diese Gebiete die Hälfte des Buches in Anspruch nehmen; er hält es für nötig, die Kürze des elektrophysiologischen (er meint „bioelektrischen") Kapitels noch mit dem Vorwurfe zu begründen, mit welchem aus dem ehemaligen Schoßkind allmählich das Stiefkind der Medizin und Biologie gemacht worden ist, daß es nämlich nicht die Bedeutung erlangt habe, welche man ihm ursprünglich zuschrieb. Der Referent kann nicht umhin, zu konstatieren, daß die Abschnitte, welche der Muskel-, Nerven- und Elektrophysiologie direkt gewidmet sind, zwar weniger umfangreich sind, als in den oben genannten Büchern, daß aber bei Hinzurechnung der Beschreibung der elektrischen Reizvorrichtungen in der allgemeinen Einleitung und in anderen Kapiteln, welche sehr genau gehalten ist und dafür in jenen 3 Abschnitten nicht wiederkehrt, doch in der Tat ein gutes Drittel des ganzen Buches als Summe herauskommt!

Der Verf. wollte endlich dem Anfänger eine Anleitung in die Hand geben, „aus welcher er sich im Notfalle über jeden Zweifel der mündlichen Besprechung orientieren könne", gewissermaßen ein „Kochbuch", und er hat in der Tat keine Mühe gescheut, um die größte Genauigkeit der Anleitung durch die schriftliche, wie besonders die bildliche Darstellung zu erreichen.

Die meisten Instrumente und tierischen Präparate wurden photographiert, die auf Retouche und Zurichtung der autotypischen Wiedergabe dieser Bilder im Buchdruck verwendete Sorgfalt ist äußerst bewundernswert, und wenn trotzdem manche von dem wirklichen Aussehen der tierischen Teile (so Muskeln, Nerven und Gefäße des Kaninchenhalses, Fig. 17) keinen richtigen Begriff geben, so liegt dies mehr an unüberwindlichen Schwierigkeiten, wie Fehlen der Farben u. s. w. Ja, in der Darstellung verwickelterer Versuchsanordnungen mit Stromverläufen u. s. w. ist vielleicht des guten etwas zu viel getan auf Kosten der Einfachheit und Uebersichtlichkeit. Jedenfalls haben es weder der Verfasser, noch seine graphischen Helfer, noch der Verlag irgendwie fehlen lassen in dem Bestreben, Vollkommenes zu schaffen, und wenn in dieser Besprechung anscheinend nur Kritisches gebracht wurde, wo Lob ehrlich verdient war, so möge das Kritische dem verehrten Verfasser Winke bieten zur wirklichen Erreichung der gewünschten Vollkommenheit in weiteren Auflagen: Daß solche bald folgen werden, dessen ist der Referent sicher, denn das Buch besitzt das Zeug, sich wirkliche Beliebtheit bei den Studierenden zu erwerben!

Boruttau (Göttingen).

Referate.

Sleeswijk, R., Ueber die Art und Wirkung der auslösenden Kräfte in der Natur. Eine physikalisch-biologische Studie. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1906.

Vorliegende Arbeit enthält nur in ihrem 1., 5. und 6, Kapitel biologische Ausführungen, die drei übrigen Kapitel bilden die physikalische Grundlage für Sl.s Untersuchungen über die Einheit der Gesetze, die die auslösenden Kräfte in der organischen und anorganischen Natur beherrschen. Die Aufhebung des physiologischen Zusammenhanges zwischen Muskel und Nerv durch Curare ist das Beispiel, an dem der Verf. seine Ansichten über Giftwirkungen erörtert, Ansichten, die auch für andere spezifisch wirkende Gifte wie Atropin, Strychnin, Nikotin u. s. w. Geltung haben sollen. In diesen Erörterungen wird die Uebertragung der Erregung von Nerv auf Gewebe als ein elektrischer Vorgang aufgefaßt. Dieser Vorgang beruhe jedoch nicht auf einheitlicher Grundlage, es sei vielmehr im Anschluß an die neuesten Untersuchungen der Physiker sehr naheliegend, eine Unzahl von Qualitäten elektrischer Kraft anzunehmen, die am besten mit den Komponenten eines Lichtbündels zu vergleichen seien. Wie nun einzelne Teile des Spektrums durch Vorschaltung gewisser Substanzen ausgelöscht werden, so könne von der aus mehreren Anteilen aufgebauten Elektrizitätsbewegung zwischen Nerv und Muskel gerade jene Komponente durch das Curare als Nichtelektrolyt unwirksam gemacht werden, die hinsichtlich der Kontraktion auslösend wirke. Auf dieser Grundlage würde die Wirkung des Curare und vieler ähnlicher Gifte eine einfache physikalische Erklärung finden. Fröhlich (Göttingen).

Lotsy, J. P., Vorlesungen über Deszendenztheorien mit besonderer Berücksichtigung der botanischen Seite der Frage. Gehalten an der Universität zu Leiden. I. Teil. Mit 2 Tafeln und 124 Textfig. Jena, Gustav Fischer, 1906.

In eigenartiger Weise wird in diesem Buche die Geschichte und der Stand der Frage der Abstammungslehre dargestellt. Eigenartig ist vor allem auch die Sprache und der Stil des Buches, denen man die Schwierigkeit, derartige theoretische Erörterungen in fremder Ausdrucksweise zu geben, wohl anmerkt. Das ist aber nicht störend, sondern paßt recht gut zu der sachlichen und gründlichen Auseinandersetzung,

die dadurch etwas ungemein Persönliches bekommt und eindringlich zu wirken im stande ist. In dem bisher vorliegenden ersten Teile des Werkes wird nach einer gehaltvollen Einleitung das Wesen der Reize und die Reaktion der Organismen auf die Reize, die Erblichkeit und die Variabilität (de Vries) eingehend beleuchtet.

Die Darstellung der Evolutionstheorien vor Darwin ist ganz besonders gelungen. Sehr angenehm wird vielen die auf gründlichster Eigenforschung beruhende Schilderung des Anteils der botanischen Wissenschaften an dem Ausbau der behandelten Frage sein. Mit der Erzählung der Entstehungsgeschichte, des „Origin of species" schließt dieser erste Teil. Leider sind unnötig viele Druckfehler stehen geblieben. Die beigegebenen Abbildungen sind recht gut ausgewählt. Hoffentlich erscheint recht bald die Fortsetzung des originellen Werkes, das wirklich mit größtem Interesse zu lesen ist, wenn es ja auch gerade augenblicklich durchaus nicht an derartigen Büchern berufener und unberufener Autoren mangelt. E. Kallius (Göttingen).

Fick, R., Betrachtungen über die Chromosomen, ihre Individualität, Reduktion und Vererbung. (Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt., Suppl. 1905, p. 179—228, nebst einem Literaturverzeichnis von 151 Nummern.)

Mit Recht hebt der Verf. am Schlusse seiner Arbeit tadelnd hervor, daß die Vererbungsfragen bereits in die Feuilletons der Zeitungen gelangt sind. Ohne allen Zweifel verdanken wir diese unerfreuliche Erscheinung neben dem Hange, die Wissenschaft zu popularisieren, wohl vor allem der eigentümlichen Richtung, die die Forschung auf eben jenem Wissensgebiete im letzten Jahrzehnt genommen hat, indem eine ungeheure Menge einzelner Beobachtungen beigebracht und in unfreier, voreingenommener Weise gedeutet wurde. Es erscheint als Aufgabe der Wissenschaft, dem entgegenzutreten und zu dem Ausgange wissenschaftlicher Erkenntnis zurückzukehren, zur Skepsis, zu dem bescheidenen Geständnis, daß wir noch recht wenig wissen, insbesondere von der Erklärung des Lebens, soweit es in der Zelle zur Erscheinung gelangt, vielleicht weiter denn je entfernt sind. Die Darstellung von Fick kann als eine Betätigung dieser kritischen, skeptischen Auffassung gelten. Sie lehrt mit einem Worte, daß wir mit all unserer Erfahrung über den Bau der Chromosomen, ihre Längs- und Querspaltungen und ihre Formveränderungen im Leben der Geschlechtszellen, nicht im stande sind, über die Bedeutung dieser Erscheinungen etwas Sicheres auszusagen.

Fick beginnt mit der Frage: Was steht in dem Problem der Vererbung überhaupt fest? Hiervon wird ausgegangen; und er findet überhaupt nur zwei sichere Tatsachen unter zahlreichen, mehr oder weniger schwankenden Vermutungen. Nämlich erstens, daß die Vererbung elterlicher Eigenschaften an die Substanz der kopulierenden Geschlechtszellen geknüpft ist, und zweitens, daß innerhalb der Substanz der Zellen die erblichen Eigenschaften (solche der Art und solche des Individuums) von einer Summe von „substantiellen

Vererbungseinheiten" getragen werden (Determinanten, Pangenen, Idioblasten). Im einzelnen ergibt sich, daß zwar für die vegetativen Vorgänge im neuen Organismus auch das Plasma der Geschlechtszellen nicht bedeutungslos ist, daß jedoch die substantiellen Vererbungseinheiten im Kerne, und zwar in den Chromosomen enthalten sind. Allerdings ist auch dieser Satz heute nicht mehr ganz unbestritten.

Hohe Bedeutung hat man in diesem Zusammenhange nun stets den Teilungen der Chromosomen beigemessen. Die Forscher haben Wert darauf gelegt zu entscheiden, ob es sich hier um eine Längs- oder Querspaltung der Chromosomen handle, allerdings vornehmlich nur diejenigen, die sich die Teilungen der Chromosomen als erbungleiche Teilungen vorstellen. Obwohl auch Fick sich dieser Weismannschen Vorstellung zuzuneigen scheint, wendet er sich doch gegen eine Ueberschätzung der Bedeutung jener Chromosomenspaltungen.

Soll, so führt er aus, die Längsspaltung eines Chromosoms identische Stücke liefern, so muß das Chromosom aus Teilungseinheiten zusammengesetzt sein, die gerade so breit wie das Chromosom selbst sein müssen. Diese Teilungseinheiten dürfen nicht aus ungleichen Determinanten zusammengesetzt sein, weil dann nicht jede Tochterhälfte mit der anderen identisch würde. Die Erbeinheiten müßten also unendlich dünne, dabei relativ riesig breite und in der Breitenrichtung ganz homogene Scheibchen sein. Wie man sich nun auch die Erbeinheiten vorstellen mag, jedenfalls sind sie unendlich klein; gegen 1000 Eiweißmoleküle à $^2/_{1000}\ \mu$ können auf der Breite eines Chromosoms (1—2 μ) Platz finden. Zum mindesten kann also ein Chromosom in der Dicke jener obigen Voraussetzung nicht entsprechen. Die Einheiten sind eben nicht allein hintereinander, sondern auch nebeneinander (übereinander) aufgereiht. So ist also auch die Längsspaltung eine Reduktionsteilung im Sinne Weismanns, „und die ganzen langwierigen Untersuchungen wären, soweit sie die erbitterte Fehde mit der Losung: Hie längs, hie quer betreffen, bedeutungslos". Dies beweist nach Ansicht des Autors zwar nicht, daß die Längsteilung nicht dennoch ein höchst wichtiger Vorgang sei, jedoch sei es „naiv, zu glauben, wir könnten die Geheimnisse der Vererbungsfragen der Idenreduktion, der Bastardregeln u. s. w. aus den Evolutionen der Chromosomen ablesen". Die Teilung der Vererbungseinheiten darf man sich nicht einfach mechanisch für das Mikroskop sichtbar vorstellen, sondern muß daran festhalten, daß es lebendige Teilchen sind, die wachsen, assimilieren, sich bewegen, selbständig teilen, aber auch lebensschwach werden, atrophieren, zerfallen und resorbiert werden können. Solche Anschauung von der Beschaffenheit der Erbeinheiten führt zur Beurteilung von Einzelfragen, nämlich: 1) auf die Bedeutung der Zahlenverhältnisse und die Qualitätsverschiedenheit, 2) auf die Individualität der Chromosomen.

1) Die Chromosomenzahl selbst ist nicht das Wesentliche, vielmehr bieten die in bestimmter Anzahl vorhandenen Chromosomen lediglich eine für den Mechanismus der Kernteilung praktische Verteilung dar, und zwar gelangt Fick wesentlich durch zwei Ueberlegungen zu dieser Auffassung. Angesichts der Tatsache, daß zahl-

reiche hoch und niedrig organisierte Tiere und Pflanzen die gleiche Anzahl Chromosomen besitzen, andererseits gerade nahe Verwandte große Abweichungen in der Zahl aufweisen, fällt es schwer, eben in der Zahl den Ausdruck von Individuen zu erblicken, die mit wichtigen qualitativen Verschiedenheiten begabt sind. Selbst die Annahme der Existenz von „Sammel-“ und „Partial-“Chromosomen vermag diese Frage nicht zu fördern, weil hierdurch erst recht dargetan wird, daß uns ein Einblick in die Ursachen eines bestimmten Zahlenverhältnisses unmöglich ist, jedenfalls aber die irgendwo vorhandene Zahl nicht das Wesentliche sein kann. Ferner spricht nun auch die Tatsache, daß die Chromosomen der differenzierten Somazellen und der indifferenten Geschlechtszellen verschiedene Qualitäten besitzen [sei es, daß die Qualitäten sich zerlegen, oder daß nur einige davon zur Entfaltung gelangen und die übrigen latent bleiben, Ref.], dafür, daß die Zahl an sich ein unwesentliches Merkmal der Chromosomen ist. Die Zahl muß vielmehr in Abhängigkeit von anderen im Zellkerne waltenden Einflüssen stehen.

2) Was die Einwände Ficks gegen die Boverische Lehre der Chromosomenindividualität anlangt, so sei kurz bemerkt, daß gegen sie vor allem die Vorgänge der Diminution angeführt werden, wodurch Stücke der Chromosomen verloren gehen, wodurch also offenbar das Wesen der Chromosomen geändert wird, ohne eine Verminderung ihrer Zahl. Es wird weiter auf die bekannten Erscheinungen der Eireifung hingewiesen, die die Chromatinindividuen zerstört, weil eine Kontinuität zwischen den Chromosomen der Ovogonien und denen der Ovocyten unter keinen Umständen besteht, was höchst wahrscheinlich auch für die Beziehungen zwischen Spermiogonien und Spermiocyten gilt. Schon die Formen, die die Boverische Hypothese neuerdings anzunehmen gezwungen ist, ist ja wesentlich von dem verschieden, was ursprünglich unter „individueller Erhaltung der Chromosomen“ verstanden wurde.

Die verwickelten Beziehungen der Chromosomen zum Kern denkt sich Fick nun unter einem Bilde vorstellbar, das er als Hypothese bezeichnet, und dessen wesentlicher Inhalt folgender ist: Die Chromosomen sind keine individuell selbständigen Wesen. Sie entstehen und vergehen gerade so, wie z. B. auch die Kernspindel. Sie sind lediglich taktische Formationen, die für einen geregelten Ablauf der Kern- und Zellteilung notwendig sind. Die Quelle dieser taktischen Formation ist ein Etwas, ein für jede Tierart konstanter, in dem Wesen der Zellkerne begründeter Zwang, den Fick in den Begriff „Exerzierreglement“ zusammenfaßt, und den er als das jeweils adäquate Produkt der betreffenden chemischen und physikalischen Verhältnisse“ betrachtet. Nur dies Exerzierreglement bleibt der Tierart in jeder Zelle auf alle Generationen hin erhalten und damit allerdings für jede Mobilmachung (Zell- und Kernteilung) dieselbe morphologische Erscheinung der Chromosomen. Die jeweils erscheinenden Chromosomen sind selbst aber ebensowenig zu verschiedenen Zeiten miteinander identisch, wie es einem Menschen einfallen könnte, „das mobile Infanterieregiment ein Individuum, das sich dauernd erhält, zu nennen.

Folgende sehr präzise Fassung gibt Fick weiterhin seiner Hypothese. Unter der Voraussetzung nämlich, daß in den Chromosomen als feinste Träger der Vererbung irgendwelche allerkleinsten Individuen (Chromiolen?) enthalten seien, die auch ihrerseits schließlich wieder der Auflösung und Neubildung anheimfallen können, erklärt Fick: Diese Einheiten „sind aber an die Chromosomen ebensowenig gebunden, wie die mobilisierten Soldaten an die mobile, marschbereite Regimentskolonne, sondern außer der (Teilungs-)Manövrierzeit verlassen die (Chromatin-Mikrosomen) Soldaten die mobilen Verbände, verteilen sich auf das ganze (Kern) Land und gehen dort ihrem eigentlichen Beruf nach, ernähren und vermehren (?) sich u. s. w. Erst bei einer neuen Mobilmachung (zur Kernteilung) strömen sie wieder zusammen von allen Seiten, eventuell auf bestimmten, im Mobilmachungsbefehl vorgesehenen Marschrouten und sammeln sich zu den bestimmt geformten Verbänden“ (p. 204).

Hinsichtlich der Reduktionsfrage ist es klar, daß Fick die qualitative Reduktion, wie sie Weismann lehrt, zurückweist, d. h. die ausschließliche Beschränkung dieses Vorganges auf die Reifeteilung. Das einzig Sichere ist nach Fick bei den Reifeteilungen nur die Zahlenreduktion; schon die Frage, ob dabei auch eine Massenreduktion stattfindet, ist in ihrer Beantwortung zweifelhaft, da ja die erste Reifungsspindel die doppelte Masse enthalten kann. Nun wird man ja, meint Fick, vielleicht eine Mitwirkung der Reduktionsteilungen bei dem Vorgange der Reduktionen nicht ausschließen können. Indes kommt der Hauptanteil an diesem Vorgange sicherlich denjenigen Veränderungen zu, die die Chromatingranula bei ihrer feinsten Verteilung im Kerne zur Zeit der monate- und jahrelang währenden Reifung der Geschlechtszellen erfährt („Magma“-Stadium). Gerade in diesem Stadium stellt sich Fick den Kampf der Teile im Sinne einer Germinalselektion am wirksamsten vor. Als wichtige Ergänzung seiner vorher erwähnten Manövrierhypothese wird diese Ansicht wohl zu beachten sein [1]).

Eine weitere Erörterung behandelt die neuerdings namentlich von Häcker ausgebildete Lehre, daß die Chromosomen nicht nur in der Zelle selbst ein individuelles Dasein führten, sondern daß auch in den jungen, aus der Befruchtung neu entstandenen Furchungszellen die elterlichen Chromosomen eine selbständige, väterliche und mütterliche Elemente sondernde Existenz besäßen. Als Konjugation der Chromosomen wird neuerdings die Vorstellung bezeichnet, daß erst zur Zeit der Reifung im kindlichen Organismus die elterlichen Chromosomen paarweise verschmölzen (je ein väterliches und ein mütterliches), daß also erst im Enkel die großelterlichen Chromosomen zur Entfaltung gelangten. Diese beiden, das Extrem der Chromosomen-Individualitätslehre darstellenden Deduktionen könnte ablehnen, selbst wer auf die morphologische Bedeutung der Chromosomen mehr Wert legt, als Fick; denn

---

1) Denselben Gedanken hat der Referent bereits im Jahre 1902 Ausdruck gegeben, und zwar an folgenden Stellen: 1) Jenaische Zeitschr., Bd. 37, N. F. Bd. 30, p. 284 u. 285; 2) „Ergebnisse“, herausgeg. von Merkel u. Bonnet, Bd. 11, 1901, p. 717 u. 783.

schon ein Durchdenken der Konsequenzen solcher Auffassung, namentlich, daß die Großeltern erst den Enkel beeinflussen sollten, bringt uns für die Schicksale eines Chromosoms zu so sinnverwirrenden Komplikationen, daß wir sie ohne absolut zwingende Notwendigkeit anzunehmen nicht im stande sind. Fick selbst wendet sich im Zusammenhange seiner ganzen Darstellung natürlich gegen diese Deutung mikroskopischer Bilder. Wir werden ihm hierin gern beistimmen, wenn er sagt, solche Auffassungen ließen sich zur Zeit nicht widerlegen, aber auch nicht beweisen. „Wir können über derartige Detailfragen noch gar nicht debattieren, sondern über die merkwürdigen Vorgänge, die bei der Verschmelzung der aus unendlichen kleinen Einheiten zusammengesetzten väterlichen und mütterlichen Erbmasse in den Zellen des kindlichen Körpers vor sich gehen müssen, noch nichts Genaueres aussagen, weder über das Wann? noch über das Wie? Wir dürfen uns nicht einbilden, den Akt mit unseren jetzigen Hilfsmitteln sehen und verfolgen zu können."

Dasselbe gilt von den Vorgängen bei der Bastardierung. Ueber Bastardierungsversuche und das Mendelsche Gesetz handelt der Schluß der Fickschen Arbeit, über den ich, weil für das Ganze verhältnismäßig unwesentlich, hier kurz hinweggehe, so wichtige Einzelheiten darin auch zur Erörterung gelangen mögen.

Versuchen wir ein Urteil über die Arbeit Ficks zu gewinnen, so müssen wir unterscheiden zwischen dem wesentlichen Ziel seiner Darstellung, und seinen Ausführungen im Einzelnen. Diese Ausführungen im Einzelnen werden sicherlich, soweit hier Ansicht gegen Ansicht steht, manchem Widerspruche begegnen, z. B. was die Individualität und die Konjugation der Chromosomen und die Gonomerie der Keimzellen betrifft. Der Ref. möchte es in diesen Fragen mit Fick halten. Es ist seltsam, daß der Mensch vor dem unendlich Großen, wie dem Sternenhimmel, wohl Halt macht und sich in seiner Phantasie das „Centrum der Welt" von einer Zentralsonne auf die andere und so immer fort weiter verlegen kann — daß ihm hingegen nach der Seite des unendlich Kleinen in seiner Phantasie Fesseln auferlegt zu sein scheinen. Kaum würden wir uns sonst so fest an die Chromosomen anklammern können, wie es in jenen von Fick angezweifelten Lehren geschieht. Die neuesten mittelst des Ultramikroskopes angestellten Untersuchungen haben uns einen Blick in die Welt des Allerkleinsten tun lassen. Ein auf diesem Arbeitsgebiete tätiger Forscher erklärt: „Die neuen, sichtbar werdenden Teilchen können sehr wohl höher organisiert sein, ja, wieder für sich eine verwickelte Textur besitzen, ohne daß wir bis jetzt im stande wären, mehr als einen punktförmigen Lichteindruck von ihnen wahrzunehmen. Unter ihnen sind Teilchen, die nur eine Größe von wenigen Zehnmillionstel Millimeter Ausdehnung messen. Von dieser winzigen Ausdehnung bis zur Größe von $^1/_4$ μ, wo die mittels des Mikroskops erkennbare Form beginnt, ist ein so großer Abstand, daß für die in diesem Abstande liegenden Größenteile die verwickeltste Formgestaltung denkbar ist. Es ist nach allem, was wir über den

Gang und die Fortschritte in der Erkenntnis der Organismen proportional der Entwickelung des Mikroskops aus der Lupe Leeuwenhoeks bis zu dem Immersionssystem in der Gegenwart wissen, auch in hohem Grade wahrscheinlich, daß in jenem Gebiete des Unsichtbaren, welches uns das Ultramikroskop jetzt näher bringt, noch eine ganz neue Welt organischen Lebens verborgen liegt[1])."

Besonders glücklich muß daher die Absicht Ficks verwirklicht erscheinen, die Beteiligung des „ruhenden", „reifenden" und „wachsenden" Kernes an den Phänomenen der Chromatinveränderung darzutun. Es ist auch des Ref. feste Ueberzeugung, daß in Zukunft an die Erforschung und Enträtselung dieses Stadiums die größte Arbeit zu wenden sein wird. Nur wird es auf die Wahl eines geeigneten Objektes insofern ankommen, als alle bisher untersuchten Objekte bereits sehr speziell, vor allem in nutritiver Hinsicht differenzierte Zellen sind.

Wenn die Ansichten des Verf. in seiner „Manövrierhypothese" gegenwärtig einen abschließenden Ausdruck gewonnen haben, so müssen wir, um zu einem Urteil über die Untersuchung zu gelangen, diese im Mittelpunkt stehende Hypothese noch einmal kurz näher betrachten. Hier muß nun der Ref. allerdings einen Einwand erheben, der sich zwar nicht gegen die Hypothese als solche richtet, sondern gegen die Beziehungen, in die sie zur Weismannschen Lehre gesetzt erscheint.

Es besteht nämlich nach des Ref. Ansicht kein zwingender Grund, die neuen Forschungen Ficks in so innigen Zusammenhang mit der Weismannschen Lehre zu setzen, gerade auch, da Fick seine Stellung zu Weismanns Vorstellungen nicht so scharf präzisiert, wie mancher Leser es vielleicht wünschen würde.

Fick nimmt, wie Weismann, eine qualitative Verschiedenheit der Chromosomen und eine qualitative Reduktion des Chromatins an. Aber er verlegt diese Reduktion nicht, wie Weismann, in die Reifungsteilungen, sondern in die Zeit der Ei- und Samenreifung. In vielen Einzelheiten widerspricht er sogar Weismanns Anschauungen; so, wenn er sagt (p. 206): „Die merkwürdigen Chromatinmanöver bei der Ei- und Samenreifung dürfen wir meiner Meinung nach direkt nur mit der Zahlenreduktion in unmittelbar erklärende Verbindung bringen. Das ist das einzig Greifbare." Ferner auch da, wo er ausspricht (p. 191), daß die scheinbar gesetzlosen Verhältnisse in der Chromosomenzahl „überhaupt einen Zweifel an der ganzen Weismannschen Lehre der Erbeinheiten aufkommen lassen". Je komplizierter die vererbbaren Charaktere eines Tieres seien, um so größere oder zahlreichere Chromosomen müßten sie eigentlich haben, was aber nicht der Fall sei.

Bekanntlich stellt sich im Gegensatze zu Weismann die Nägeli-Hertwigsche Anschauung vor, daß in den Chromosomen keine präformierten, in gesetzmäßiger Weise räumlich angeordneten, qualitativ

1) Raehlmann, Das Ultramikroskop, seine Technik und seine Anwendung zur Untersuchung von Blut- und Sekretbestandteilen. Ztschr. f. ärztliche Fortbildung, 2. Jahrg., 1905, No. 3, 4 u. 5. Jena, Gustav Fischer.

verschiedenen Elementarteilchen enthalten sind, sondern daß das höchst kompliziert, aber durchweg gleichartig gebaute Idioplasma unter dem Einfluß äußere Reize erst im Laufe der ontogenetischen Entfaltung (epigenetisch) qualitativ verschieden werde. Hinsichtlich der Stellung Ficks nun möchte es scheinen, als ob er nur die spezielle Ausgestaltung der Weismannschen Lehre ablehnt, dagegen an der Präformation qualitativ verschiedener Elemente festhält.

Es erscheint nun dem Ref. einseitig und auch unvorteilhaft zu sein, die neue Hypothese nur auf das Weismannsche System aufzubauen; einseitig, weil auch die Hertwigsche Lehre von der qualitativen Gleichheit der Chromosomen solcher Erweiterung wohl bedarf, und unvorteilhaft, weil Anhänger der erbgleichen Teilung jene einseitige Begründung vielleicht ablehnen möchten. Denn was die erbgleiche Teilung anlangt, so würde sie die des „Magma"-Stadiums nicht entraten können, nicht um eine Reduktion, sondern gerade im Gegenteil eine stufenweis sich steigernde Komplizierung der Erbmasse herbeizuführen, die dann im wesentlichen darauf beruhen würde, daß sich vornehmlich während des „Magma"-Stadiums Beziehungen zwischen Soma und Geschlechtszellen herstellen können (vgl. oben S. 63 Anmerk. 1).

Es wird also wohl daran festzuhalten sein, daß wir die Hypothese Ficks nicht einseitig verwerten dürfen. Wir erleben hier die schon so oft erfolgte Verlegung der Streitfrage auf ein neu erobertes Gebiet. Das Gebiet des Magma-Stadiums scheint mir für die Forschung gesichert und seine freimütige Würdigung ein großes Verdienst R. Ficks zu sein; ob aber dies Stadium zu qualitativ differenten, ob zu qualitativ gleichen Chromosomen hinführt, dürfte zunächst unbeantwortbar sein.

Was nun die Manövrierhypothese Ficks anbelangt, so ist es nicht schwer zu erkennen, worin ihr großer Wert besteht. Sie ist eigentlich weniger eine Hypothese, als ein Gleichnis, das zwar keine kausale Erklärung von Phänomenen liefert, wohl aber die Phänomene selbst unserer Phantasie näher bringt, unserem Intellekt leichter vorstellbar macht. Als solches wäre sie z. B. jener Betrachtung des Zellenstaates unter dem Bilde des Menschenstaates an die Seite zu setzen.

Das von Fick gebrauchte Bild besitzt alle Vorzüge, die z. B. der Vergleich zwischen Zellenstaat und Menschenstaat besitzt. Wie wir hierdurch alle Vorgänge der Gewebsbildung, Regeneration, Geschwulstentstehung und vieles andere symbolisch ausdrücken können, so ist auch Ficks Vergleich fähig, alles zu umfassen und auszudrücken, was für die Chromosomen in Betracht kommt. Einiges davon sei hier hervorgehoben.

Erstens werden die vegetativen Veränderungen des Chromatins während der Kernruhe sehr gut von der Hypothese umfaßt. Zweitens gewinnen wir ein Symbol für die verschiedene numerische Dignität der Chromosomen (Sammelpartialchromosomen = „Regimentskolonne" und „Burentaktik"). Drittens fallen die Veränderungen, die die Form der Chromosomen während der Karyokinese erleiden, gleichfalls unter das vom Verf. gewählte Bild. Endlich können wir uns in den Zellen

dies Exerzierreglement durch Vererbung erhalten vorstellen, mit anderen Worten, daß „eine Zelle eines jetzt lebenden Menschen unter Umständen fähig ist, eine Protoplasmaart zu bilden bezw. zu vermehren, in der Eigenschaften enthalten sind, die sie ererbt hat von Ahnen, die vor Tausenden von Jahren gelebt haben, ohne daß individuelle chemische Moleküle von jenen Ahnen in ihrem Leib enthalten zu sein brauchen".

Stellt uns nun Ficks Vergleich die neuen Erkenntnisse in symbolischer Weise dar, so fehlt es auch nicht an Ansätzen zu einer hypothetischen Verwertung dieser Erkenntnisse im eigentlichen Sinne. Die Untersuchung von Fick und die bekannte Abhandlung von R. Hertwig, „Die Protozoen und die Zelltheorie", können in gewissem Sinne als gegenseitige Ergänzungen aufgefaßt werden. Nach Fick haben wir das Exerzierreglement im Innern des Kernes als das „jeweils adäquate Produkt der betreffenden chemischen und physikalischen Verhältnisse" des Kernes zu suchen. An welchen Bestandteil des Kernes wir dieses „Produkt" als eine Lebensäußerung der Zelle gebunden erachten wollen, mag dahingestellt bleiben. Man könnte indes versucht sein, den Sitz dieses „Reglements" in die von R. Hertwig in jener Abhandlung in ihrer Bedeutung gewürdigte „Nukleolarsubstanz" zu verlegen, die selbst dissimilations- und assimilationsfähig, wachsend und sich verändernd gedacht, dennoch aber morphologisch als ein Kontinuum vorgestellt werden kann.

W. Lubosch (Jena).

Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwickelungslehre der Wirbeltiere. Herausgegeben von **Oskar Hertwig.**

Ungewöhnlich schnell ist das umfangreiche Werk zu einem erfreulichen Abschluß gelangt. In einer großen Anzahl von Beiträgen der Mitarbeiter wurden die einzelnen Kapitel der Entwickelungsgeschichte in meist erschöpfender und zum Teil auf eigenen grundlegenden Untersuchungen aufgebauter Darstellung klargelegt. Daß neben ganz besonders gut gelungenen Abschnitten sich solche finden, die weniger gründlich und umfassend sind, hat teilweise seine Ursache in dem Stoff selbst, der ohne vollständig neue Durcharbeitung nach dem bisher vorliegenden Material nicht genügend bietet und zu viele Lücken aufweist. Aber das ist ja wieder das Gute an einem solchen Ueberblick über das Gesamtgebiet, daß er deutlich zeigt, wo die Forschung mit Aussicht auf Erfolg weiterarbeiten kann und muß. In dem wichtigen Gebiet der Organogenese sind noch so viele unklare und unbekannte Stellen, daß sie sowohl der vergleichenden wie der experimentellen Forschung weite Arbeitsfelder bieten, womit natürlich nicht behauptet werden soll, daß die allgemeine Entwickelungslehre schon genugsam erkannt ist. Die im Titel angekündigte experimentelle Entwickelungslehre ist doch wohl zu wenig berücksichtigt worden, zumal sie gerade in heutiger Zeit hier eine erwünschte Gelegenheit hätte wahrnehmen sollen, das von ihr so glücklich eroberte Gebiet zu zeigen. Die allgemeinen Fragen der Vererbung, Zeugung etc. sind nicht behandelt

worden. „Hierauf ist in Anbetracht der Größe und nicht geringen Schwierigkeit der Aufgabe von vornherein von der Redaktion verzichtet worden.“ Für das vorliegende ganze Werk ist dem Herausgeber, den Mitarbeitern und dem Verleger, der die musterhafte und durchaus moderne Ausstattung besorgt hat, aufrichtig zu danken. Ein derartiger Ueberblick ist nicht nur dem Lehrer, sondern auch der Wissenschaft von großem Nutzen.

Es ist zu erwarten, daß die Wünsche und Hoffnungen, die Herausgeber und Mitarbeiter an das Unternehmen gesetzt haben, sich in reichem Maße erfüllen. Wenn man auch nicht in jedem Einzelfalle beim Nachsuchen in dem Werke alles findet, was man wissen will, so sind doch die bisherigen Errungenschaften und genaue Literaturangaben in genügender Uebersicht vorhanden. E. Kallius (Göttingen).

Schwalbe, E., Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Ein Lehrbuch für Morphologen, Physiologen, praktische Aerzte und Studierende. I. Teil: Allgemeine Mißbildungslehre (Teratologie). Eine Einführung in das Studium der abnormen Entwickelung. Mit 1 Tafel und 165 Abbildungen im Text. II. Teil: Die Doppelbildungen. Mit 2 Tafeln und 394 zum Teil farbigen Abbildungen im Text. Jena, Gustav Fischer, 1906/1907.

Die bisher erschienenen Bände des umfangreichen Werkes sind eine höchst interessante und bedeutsame Bereicherung der medizinischen Literatur. Von durchaus modernen Gesichtspunkten geleitet, hat der Verf. mit großer Umsicht und erstaunlichem Fleiß das unendlich reiche Material gesammelt und gesichtet. Im ersten Teile werden nach klarer Begriffsbestimmung des Themas geschichtliche Uebersichten und vor allen Dingen die so allgemein interessanten Ergebnisse der experimentellen Entwickelungsgeschichte und der experimentellen Teratologie gegeben, die vorzüglich übersichtlich und klar dargestellt sind. Die Lehre der Vererbung, die Ergebnisse der Regeneration, die Keimversprengung und die Begriffe, die man sich von der Ursache der Mißbildungen machen kann, werden ebenfalls, soweit sie für die Frage von Bedeutung sind, behandelt. Leider ist es nicht möglich, näher auf die für jeden Biologen wichtigen Beobachtungen und Schlüsse einzugehen; hier sei nur auf die Brauchbarkeit des Werkes, sich über alle diese Fragen zu orientieren, hingewiesen.

Im zweiten Bande werden die Doppelbildungen durchgesprochen und klassifiziert. Da gerade sie für die Entwickelungsmechanik von allergrößtem Interesse sind, wird ihre Genese und die Möglichkeit, sie experimentell herzustellen, gründlich erörtert. Der spezielle Teil, der außerordentlich reichhaltig ist, bringt eine sehr große Zahl vorzüglicher Abbildungen, die mit allen Hilfsmitteln moderner Technik hergestellt sind. Daß dabei die Untersuchung mit Röntgenstrahlen eine sehr große Rolle spielt, ist bekannt, und derartige Bilder sind in guter und klarer Ausführung beigegeben. Die Ausstattung ist mustergültig, wie man es bei dem Verlage längst gewohnt ist. Dabei

ist der Preis mäßig. Mit großer Spannung darf man dem dritten Teile des Werkes, der die Einzelmißbildungen bringen soll, entgegensehen.
E. Kallius (Göttingen).

Lucas, Franz, Psychologie der niedersten Tiere. Eine Untersuchung über die ersten Spuren psychischen Lebens im Tierreiche. Wien und Leipzig, W. Braumüller, 1905. 276 pp.

Die Beurteilung der wissenschaftlichen Stellung eines Werkes über Tierpsychologie wird sich hauptsächlich nach dem Niveau der methodologischen Fragestellung richten, auf dem der Verf. steht. Die Erkenntnis, daß es untrügliche Kriterien des Psychischen bei Tieren nicht gibt, stellt Lucas mit Recht an den Anfang seiner Untersuchungen, es kann sich also immer nur um eine größere oder geringere Wahrscheinlichkeit handeln, und immer nur um Analogieschlüsse, mit denen die Existenz von psychischer Qualität wahrscheinlich gemacht wird, die wir aus subjektiver Erfahrung kennen.

Aus der Aehnlichkeit des Baues der Organe, mit deren Funktion bei uns psychische Erscheinungen parallel gehen, kann wohl höchstens für die Wirbeltiere etwas gewonnen werden, denn Prozesse in einem Nervensystem schlechthin haben nach unserer Erfahrung keinerlei psychische Parallelerscheinungen, das trifft nur für die Prozesse im Cortex cerebri zu. Das wichtigste Kriterium des Psychischen bei Tieren sind natürlich die Lebenserscheinungen, speziell die Bewegungserscheinungen. Der Verf. gibt eine Uebersicht der verschiedenen Bewegungen, die bei Tieren vorkommen, und setzt als Merkmale „willkürlicher", d. h. mit psychischen Parallelprozessen verbundener Vorgänge fest, daß dieselben nicht immer in derselben Weise ablaufen und für den einzelnen, gerade in Betracht kommenden Fall, also individuell zweckmäßig sind. Nur die beiden Kriterien zusammen sollen für psychische Vorgänge charakteristisch sein.

Mit Recht macht Lucas darauf aufmerksam, daß es nicht leicht ist, Bewegungen als individuell zweckmäßig nachzuweisen, daß der Schluß von derartigen Bewegungen auf psychische Prozesse nur ein wahrscheinlicher Analogieschluß ist, daß die individuell zweckmäßigen Bewegungen nicht die einzigen Prozesse zu sein brauchen, die mit psychischen Parallelprozessen verknüpft sind (Ausdrucksbewegungen), und daß auch unbewußt ablaufende, unwillkürliche Bewegungen nachträglich bewußt werden können.

Um bei dieser Menge von Möglichkeiten des Irrtums einen weiteren Führer zu haben, führt nun Lucas ein „drittes Erkennungsmittel des Psychischen" an, das eine Auswahl unter den möglichen Annahmen rechtfertigen soll, das ist der Vorteil, den das Auftreten psychischer Erscheinungen für den Organismus haben könnte: „. . . wo wir in der Stufenfolge der Tiere und in der Reihe der Lebenserscheinungen das erste Mal Grund zu haben glauben, daß das Eingreifen von Bewußtsein dem Tiere zum Vorteil gereicht, da werden wir uns auch berechtigt fühlen, zum erstenmal Bewußtsein anzunehmen".

Das ist der springende Punkt für die Beurteilung des Wertes, den die Literaturstudien des Verf. beanspruchen können.

Der psychische Vorgang tritt bei Lucas als die causa efficiens des willkürlichen Bewegungsvorganges auf, der Bewußtseinsvorgang soll die Kraft sein, die den physiologischen Mechanismus in Bewegung setzt. Daß hier nicht etwa ein Mißverständnis des Referenten vorliegt, mag folgender Satz beweisen, bei dem es sich um die Interpretation der Vorgänge handelt, die beim Oeffnen einer Muschelschale durch einen Seestern ablaufen: „Der Zweck wird . . auf kürzerem Wege erreicht, wenn die einzelnen Erregungszustände der ganzen Reihe als Bewegungsantriebe bewußt werden und wenn sich nach mehrmaliger Wiederholung der erste Bewegungsantrieb, das ist der durch die erste Berührung des Seesternes mit der Muschelschale entstehende, und der letzte Bewegungsantrieb, das ist der zum Oeffnen der Schale führende, gedächtnismäßig miteinander verbinden, so daß, so oft der erste Bewegungsantrieb entsteht, auch der letzte sofort wiederkehrt und die zweckentsprechende Bewegung auslöst, während die Mittelglieder übersprungen werden."

Für jeden, der auf dem Standpunkte steht, daß von einer kausalen Beziehung des Psychischen zum Physischen keine Rede sein kann, daß vielmehr die physischen, in diesem Falle speziell die physiologischen Vorgänge eine in sich geschlossene Kette von Prozessen darstellen, in die nicht irgendwo ein deus ex machina, eine psychische Kraft eingreift, werden dadurch die weiteren Deduktionen gegenstandslos.

Da wir den physiologischen Vorgang bei vielen „willkürlichen" Lebensäußerungen nicht kennen, benutzen wir psychologische Ausdrücke zu seiner Bezeichnung, das darf uns doch aber nicht verleiten, die Reihe der physischen (physiologischen) Vorgänge an irgend einer Stelle durch ein nicht physisches Glied unterbrochen zu denken.

Die vergleichende Nervenphysiologie hat sich in letzter Zeit nicht ohne Erfolge mit dem „Gedächtnis" der Tiere beschäftigt, ohne daß zu diesen Studien die Annahme psychischen Geschehens bei den Untersuchungsobjekten überhaupt notwendig wäre. Die Frage, die hier bearbeitet wurde, ist doch nur die, ob unter den Lebensprozessen der Ganglienzellen bei niederen Tieren auch solche vorkommen, deren Ausdruck eine dauernde Veränderung des physiologischen Zustandes ist, speziell in Bezug auf die Erregbarkeit durch gewisse Reize: eine Art der Veränderung, deren psychisches Korrelat wir bei uns „Gedächtnis" nennen.

Gegenüber diesem Fundamentalfehler der Untersuchung treten kleine Unschärfen in der Auffassung der tatsächlichen Verhältnisse, die der Verf. aus einem umfangreichen Literaturstudium kennen gelernt hat, in ihrer Bedeutung ganz zurück. Nicht recht einzusehen ist, weshalb bei einer Prüfung auf psychische Vorgänge die Erscheinungen des Stoffwechsels und Formwechsels mit derselben Ausführlichkeit behandelt werden, wie die Bewegungserscheinungen. Durch das jedesmal negative Resultat dieser Kapitel hat das Buch stark an Umfang, kaum an Lesbarkeit und wissenschaftlichem Wert zugenommen.

A. Pütter (Göttingen).

Schuberg, A., Ueber Cilien und Trichocysten einiger Infusorien. (Archiv f. Protistenkunde, Bd. 6, 1905, p. 61—110, Taf. IV u. V).

Die neueren theoretischen Anschauungen über den Mechanismus der Cilienbewegung (Leydig, Verworn, Pütter, Gurwitsch) haben zu der Annahme zweier verschiedenartiger Substanzen innerhalb der einzelnen Cilie geführt: einer festeren elastischen, die stützende Funktion hat und meist in der Achse liegen dürfte, und einer kontraktilen plasmatischen Substanz in flüssigem Aggregatzustande, die nicht in der Achse liegen darf, und meist in spiraliger Anordnung zu erwarten wäre.

Nur für die Schwanzstücke der Spermatozoen entsprach bisher das histologische Bild diesem physiologischen Postulate.

Es ist Schuberg in der vorliegenden Arbeit gelungen, die Histologie der Cilien um einen wichtigen Schritt in Bezug auf diese Frage zu fördern. Bei mehreren Ciliaten (Stentor, Paramaecium, Frontonia, Cystidium) konnte er teils mit Golgischer Färbung, teils mit der Loefflerschen Methode der Geißelfärbung Gebilde nachweisen, die bisher der Untersuchung entgangen waren. Es handelt sich um sogenannte „Endstücke", distale Fortsetzungen der bisher bekannten Cilien, die in Wahrheit nur den Basalteil der ganzen Cilie bilden. Diese Endstücke sind dünner als die basalen Teile, und im allgemeinen halb so lang wie jene, d. h. sie bilden $1/_3$ der ganzen Cilienlänge. Mit den angewandten Methoden färben sie sich ganz außerordentlich viel schwächer wie die Basalteile.

Schuberg hält diese Endstücke für die Verlängerungen eines axialen Fadens, der im basalen Teil der Cilie von stark färbbarem Plasma umgeben, im Endstück frei zu tage tritt.

Aus den Krümmungen und Biegungen der fixierten Cilien, sowohl derer, die am Körper des Tieres stehen geblieben sind, wie derer, die abgeworfen wurden, schließt der Verf., daß die Plasmahülle des Basalstückes eine spiralige Anordnung habe.

Durch den Nachweis des „Endstückes" ist der morphologische Unterschied von Geißel (speziell der „Peitschengeißel") und Cilie beseitigt und beide Gebilde erscheinen als prinzipiell ebenso gebaut, wie die Spermatozoengeißeln.

Auf Grund dieser Befunde schließt sich der Verf. den theoretischen Ausführungen der oben genannten Autoren an. Die weiteren Mitteilungen über basale Differenzierungen an Cilien und über Trichocysten haben mehr ein spezielles Interesse.

A. Pütter (Göttingen).

Chittenden, Russel H., Physiological economy in nutrition, with special reference to the minimal proteid requirement of the healthy man. An experimental study. London, Heinemann, 1905. 478 pp.

Besondere Beachtung verdient das vorliegende Buch von Chittenden nicht nur unter den Physiologen, sondern auch unter den Klinikern.

Auf Grund zahlreicher und lange Zeit hindurch fortgesetzter Stoffwechseluntersuchungen am Menschen, deren Ergebnisse durch Tabellen etc. ausführlich wiedergegeben werden, weist er nach, daß bei der gewöhnlichen Nahrung die Menge der eingeführten Eiweißstoffe das wirklich Notwendige mehrmals übertrifft. Und zwar wäre diese gewöhnliche Vergeudung von Proteinstoffen am täglichen Tisch der wohlhabenden Leute nicht nur überflüssig, sondern sogar gesundheitsschädlich.

Die Untersuchungen wurden sorgfältig nach allen möglichen Richtungen hin in großem Umfang angestellt. Sie dauerten monatelang, unter Berücksichtigung vor allem der mit der Nahrung eingeführten und mit den Exkreten (hauptsächlich Harn) abgeschiedenen Stickstoffmenge, dann aber unter Berücksichtigung der allgemeinen Zustände der Individuen, der Harnsäureausscheidung, der Phosphorsäureausscheidung, der Geistes- und Muskeltätigkeit, eventuell der Blutkörperchenzahl und selbstverständlich des Körpergewichtes der Versuchspersonen. Diese gehörten zu allen Gesellschaftsständen, der Verf. teilt sie in drei Gruppen ein: Professionalgruppe (Professoren und Dozenten, im ganzen 5, darunter er selbst, mit vorwiegend geistigem Leben), Studentengruppe (im ganzen 8 Leute, alle Turner und Athletiker, mit also sehr ausgesprochener Muskeltätigkeit) und schließlich Soldatengruppe (im ganzen 13 Leute).

Der Hauptzweck dieser Untersuchungen war der, die Menge der Nahrungseiweißkörper auf ein solches Minimum zu reduzieren, daß eben noch der Stoffwechsel im Gleichgewicht der Ein- und Ausfuhr von N sich halten konnte: es sollte daher natürlich keine Körpergewichtsabnahme, und überhaupt keine Störung in den normalen Lebensfunktionen eintreten. Die Versuchsdauer sollte nicht weniger als mehrere (4—9) Monate ohne Unterbrechung betragen.

Hauptsächlich in einem Punkte unterscheiden sich die vorliegenden Untersuchungen von den vorangehenden anderer Forscher, d. h. insofern, daß hier die Versuchspersonen keine vorher bestimmte und vorgeschriebene Kost zu sich zu nehmen gezwungen waren, vielmehr nährten sich alle (mit Ausnahme der Soldaten, die eine vorgeschriebene Diät hielten, in der jedoch Fleisch nicht ausgeschlossen war) nach Belieben: nur alle sollten suchen, dabei mit der möglichst geringen Menge von stickstoffhaltigen Nährstoffen auszukommen. Von den verschiedenen täglich eingeführten Nährstoffen kannte man natürlich das Gewicht und den Gehalt an Stickstoff. Sonst fuhren alle Versuchspersonen in ihrem gewöhnlichen Leben ungestört weiter fort.

Durch diese Untersuchungen kommt Chittenden zu den Ergebnissen, die er folgendermaßen zusammenfaßt.

Aus dem Studium der in diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse tritt ganz deutlich hervor, daß junge kräftige Leute, die sich viel mit Turnübungen beschäftigen und eine große Muskeltätigkeit zu entwickeln pflegen, allen physiologischen Bedürfnissen ihres Stoffwechsels genügen und ihre körperliche Kraft, sowie ihre Fähigkeit zur geistigen Arbeit erhalten können mit einer Menge von Eiweißkörpern, die einer Hälfte oder einem Drittel derjenigen gleichkommt, die sonst für gewöhnlich

von derartigen Leuten verzehrt wird. Denn die Ergebnisse zeigen, daß diese Leute den Satz ihres Eiweißstoffwechsels dermaßen erniedrigten, daß die Menge des täglich ausgeschiedenen Stickstoffes während der Versuchsperiode 8,8 g (an Stelle der für gewöhnlich durch den Harn täglich ausgeschiedenen 16—18 g Stickstoff) erreichte, was einem Stoffwechsel von ungefähr 55 g Eiweißstoffen pro die entspricht.

Mit anderen Worten, diese Athleten konnten ihren N-Stoffwechsel auf dasselbe Minimum reduzieren, wie viele unter der Professional- und Soldatengruppe, nicht nur unter Aufrechterhaltung ihrer Gesundheit und Kraft, sondern sogar mit einer deutlichen Zunahme ihrer Muskelleistungen.

Der Stoffwechselstickstoff pro Kilo des Körpergewichtes betrug bei allen Versuchspersonen (mit bloß einem Ausnahmefall) während der ganzen Versuchsperiode allein 0,108—0,134 g pro die, d. i. ebensoviel wie der bei der Soldatengruppe mit vorgeschriebener Diät erzielte. Es ist also klar, daß die physiologische Oekonomie bei der Ernährung sowohl für die Athleten wie für diejenigen, die wenig Muskelübung haben, vorteilhaft ist. Es gibt offenbar keinen physiologischen Grund für jene so große Menge von Eiweißnahrung, wie sie gewöhnlich vorgeschrieben wird. (C. Voit schrieb bekanntlich vor 118 bezw. 105 g Eiweißstoffe pro die.)

Die Turner sowohl wie die minder (physisch) tätigen Leute oder die Professionalleute können bei allen gewöhnlichen Bedürfnissen des normalen Lebens mit einer Menge von Nahrungseiweiß auskommen, die viel geringer ist, als die gewöhnlich verzehrte, und zwar ohne die Menge der stickstofffreien Nährstoffe zu erhöhen.

Chittenden, der 57 kg schwer ist, fand z. B. an sich selbst während aufeinander folgender 9 Monate einen Stoffwechsel von bloß 5,7 g N pro die, ja während der 2 letzten Versuchsmonate schied er bloß 5,4 g N aus. Sowohl das Körpergewicht wie das Gleichgewicht des N-Umsatzes, wie der allgemeine Gesundheitszustand waren dabei vollkommen erhalten. Für die erste Zeit entspricht das einem Stoffwechsel von 0,1 g N, in den letzten 2 Monaten hingegen einem Metabolismus von 0,094 g N pro Kilo Körpergewicht. Es genügten in diesem Falle bloß 33,75 g Eiweißkörper in der täglichen Nahrung.

Selbstverständlich brauchen schwerere Leute etwas mehr als Chittenden, z. B. Dr. Mendel, der ebenfalls zu der Professionalgruppe gehörte und 70 kg wog, zeigte während der Zeit von 7 Monaten einen täglichen Stickstoffumsatz von 6,53 g, dabei waren ebenfalls Gesundheit, Leistungsfähigkeit, Gleichgewicht des Gesamt- wie des N-Stoffwechsels erhalten. In diesem Falle entsprach es einem N-Stoffwechsel von 0,093 g pro Kilo Körpergewicht, wozu ungefähr 40,8 g von Nahrungseiweiß täglich nötig waren.

Im Fall von Chittenden genügte es, im ganzen 2000 Kalorieen pro Tag einzuführen, im Fall von Mendel 2500 Kalorieen.

Auf Grund dieser Untersuchungen kann man wohl schließen, daß in der Tat im gewöhnlichen Leben zu viel Eiweißkörper in den Organismus eingeführt werden, viel mehr infolge der Gewohnheit als des

wirklichen Bedürfnisses unseres Körpers. Nun aber ist diese gewöhnliche Uebererernährung mit Eiweißstoffen nicht nur völlig überflüssig, sondern nach CHITTENDEN geradezu gesundheitsschädlich.

Zur Stützung dieser Behauptung zieht er mehrere schon bekannte Tatsachen heran. Einerseits werden die Verdauungsorgane zu einer übermäßigen Arbeit gezwungen — andererseits werden die Ausscheidungsorgane (Nieren, Leber) ebenfalls zu einer übermäßigen Arbeit veranlaßt, die ersteren, um die große Menge Eiweißstoffe zu spalten und zu resorbieren, die letzteren, um deren Abbauprodukte auszuscheiden. Es kommt aber nach CHITTENDEN noch ein Umstand hinzu: die verschiedenen Abbauprodukte der Eiweißstoffe (Kreatin, Kreatinin, Purinbasen, Harnsäure, Leukomaine) entfalten eine toxische Wirkung auf den Organismus und dessen Organe.

Er überzeugte sich ferner, daß die im Harn ausgeschiedene Harnsäuremenge in einem konstanten Verhältnis zur Gesamtausscheidung des N im Harn steht (ungefähr wie 1 : 14 bis 1 : 20), so daß, wenn die letztere vermindert wird, auch die erstere eine entsprechende Abnahme erfährt.

Alle Untersuchungen wurden an erwachsenen, gesunden Menschen, die in einem gemäßigten Klima (Nordamerika, Yale) wohnten, angestellt, und man darf nicht vergessen, daß bei Kindern oder Rekonvaleszenten oder Leuten, die in einem kalten Klima wohnen, vielleicht ähnliche Untersuchungen zu etwas verschiedenen Resultaten führen würden.

BAGLIONI (Rom).

Metz, C., Neue Untersuchungen über das Erfrieren eisbeständiger Pflanzen. Flora, Bd. 94, 1905.

„Unter Erfrieren einer Pflanze sei der Tod des Protoplasmas verstanden, welcher eintritt, wenn die Innentemperatur unter ein Minimum sinkt. Dies Minimum ist nicht nur für jede Pflanze, sondern auch für ihre verschiedenen Organe und Entwickelungszustände ein spezifisches und verschiedenes.“ Bekanntlich gibt es Pflanzen oder Pflanzenorgane (z. B. die Samen von Avena, Triticum etc.), welche mehrere Kältegrade unter Null ertragen können, ohne dadurch zu sterben, obwohl Eis in ihren Zellen gebildet wird, und erst wenn dieses Minimum der Temperatur weiter überschritten wird, erfrieren sie.

Manche Forscher haben neuerdings versucht, „die vielfachen Erscheinungen des Erfrierens der Pflanzen auf ein einfaches Schema zurückzuführen, derart, daß sie im Erfrierungstod wesentlich einen Austrocknungstod sehen. Sie gehen von der bekannten Erfahrung aus, daß beim Gefrieren gequollener Kolloide das Wasser rein (für sich) auskristallisiert, so daß getrennt nebeneinander (meist in netzartiger Anordnung) Wasser und stark ausgetrocknetes Kolloid erstarren“.

Gegen diese Erklärung sollen nun die von METZ in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Untersuchungen sprechen; denn er kommt zu dem Schluß: „Eine Pflanze, welche die Eisbildung in ihren Geweben überhaupt erträgt, stirbt . . nicht infolge von

Austrocknung der Protoplasten, sondern infolge der Abkühlung unter das spezifische Minimum."

Zu diesen Untersuchungen bediente sich der Verf. an Stelle des Thermometers zur Verfolgung der Innentemperatur abgekühlter Pflanzenteile nadelförmiger Thermoelemente aus Kupfer und Eisenkonstanten in Verbindung mit einem Galvanometer.

Die Versuche wurden mit einer großen Anzahl saftreicher parenchymatischer Pflanzenteile angestellt. Bald ergab sich aber, daß Impatiens parviflora ein vorzügliches Objekt für die Arbeit sei: an den unteren Knoten der Stengel dieser Pflanze hauptsächlich wurden die Resultate der vorliegenden Arbeit gewonnen.

Folgendermaßen faßt der Verf. nun die Ergebnisse seiner Untersuchungen über das Erfrieren eisbeständiger (d. h. die Eisbildung in den Geweben aushaltender) Pflanzen zusammen:

1) Es ist für die eisbeständigen Pflanzen von Vorteil und schiebt das Erfrieren (d. h. die Abkühlung unter das spezifische Minimum) hinaus, wenn die Eisbildung in den Geweben so bald wie möglich eintritt.

2) Der Grund dafür ist darin zu sehen, daß das Eis die frei vorhandene Innenwärme langsamer ableitet, als dies der flüssige Zellsaft tut.

3) Aus Satz 1 folgt, daß Unterkühlung des Zellsaftes, d. h. Abkühlung desselben unter seinen Schmelz-(Gefrier-)punkt das Erfrieren rascher drohen läßt, als verhinderte Unterkühlung (Gefrieren bei Schmelzpunkttemperatur).

4) Manche Pflanzen besitzen Einrichtungen, welche die Unterkühlung des Zellsaftes mindern oder verhindern. Insbesondere gehört das fette Oel, welches in den „Fettbäumen" während des Winters aus der sommerlichen Stärke gebildet wird, zu den die Unterkühlung hemmenden Körpern.

5) Bei der Kristallisation des Zellsaftes und der darin gelösten Verbindungen oder der in den Zellen suspendiert vorhandenen Oele etc. (Flüssigkeiten = thermisch aktive Substanzen) wird Kristallwärme erzeugt; die winterliche Umwandlung festen Reservematerials (Stärke) in gelöstes (Zucker, fettes Oel etc.) stellt eine Speicherung potentieller Energie dar.

6) Von: Zeitpunkt der Eisbildung, Menge der entstehenden Kristallisationswärme, genügender Isolation derselben, Außentemperatur und spezifischem Minimum einer eisbeständigen Pflanze hängt es ab, ob und wann dieselbe erfriert. Baglioni (Rom).

Cohn, Georg, Die Riechstoffe. Braunschweig, Vieweg & Sohn. VI u. 219 pp.

Ausgehend von der Definition der Riechstoffe als natürlich vorkommende oder künstlich gewonnene, bei gewöhnlicher Temperatur flüchtige, chemisch einheitliche Körper, die vermöge ihres Geruches einer Anwendung im Haushalte des Menschen fähig sind, gibt C. eine aus-

führliche Monographie der Riechstoffe, aus der hier nur die physiologisch interessanten Kapitel besprochen werden sollen. Sowohl Tier- wie Pflanzenreich beteiligen sich an der Erzeugung von Riechstoffen, das erstere liefert Moschus, Zibet, Ambra, das letztere eine ungleich größere Reihe. Selbst die Bakterien erzeugen Wohlgerüche, wie Ananas-, Erdbeer- und Lindenblütenduft und das Aroma der Butter, doch stellen das Hauptkontingent der Gerüche spendenden Pflanzen die höheren Pflanzenfamilien, die Monokotyledonen mehr als die Dikotyledonen. Die Aromata gehören fast allen bekannten chemischen Gruppen an, doch werden Körper mit Nitrogruppen vermißt; gewöhnlich ist ein bestimmter Pflanzenteil in der Produktion stärker als andere tätig. Meist ist das Oel in den Epidermiszellen an der Oberfläche der Blumenblätter enthalten. Nicht stets ist in den einzelnen Teilen der Pflanze der gleiche wohlriechende Bestandteil zu finden, desgleichen nicht in allen Pflanzenteilen in gleicher Menge. Der genetische Zusammenhang ist manchmal aus der Konstitution der einzelnen Geruchsträger zu erschließen. Es ist anzunehmen, daß das Chlorophyll die Muttersubstanz der Riechstoffe ist und daß daher Blumen mit grünen Blättern geruchlos sind; weiße Blüten sind am häufigsten wohlriechend. Die Zahlenangaben über die Beziehungen zwischen Farbe und Geruch sind nicht frei von Willkür; das blaue Pigment scheint von den geruchsbildenden Organen der Pflanze gesondert zu sein. Das Licht ist eine der hauptsächlichsten Ursachen der Entstehung von Riechstoffen, die Stärke des Duftes in hohem Grade von dem Wasserdruck in den Pflanzenzellen abhängig, dessen übermäßige Steigerung durch stärkere Bestrahlung dem erzielten Geruche ungünstig ist. Hieraus erklären sich die Unterschiede des Aromas zu verschiedenen Tageszeiten und bei Pflanzen und Früchten verschiedener Zonen [1]). Der Reifeprozeß beeinflußt die Entstehung der Riechstoffe in interessanter Weise; qualitativ ist der Geruchsträger der reifen Frucht stets vorzuziehen, die Quantität derselben wird durch den Reifeprozeß verschieden beeinflußt. Während manche Blüten den durch Verdunsten verlorenen Teil ihres geringen Vorrates an Duftstoffen stetig erneuern, speichern andere großen Vorrat auf. Die Produktion von Riechstoffen erlischt nicht mit dem Pflücken der Pflanze, nach dem noch qualitative und quantitative Veränderungen statthaben. Manche Riechstoffe kommen nicht als solche, sondern in glykosidartiger Bindung in der Pflanze vor, die durch Enzyme gespalten wird. Der größte Teil der Riechstoffe enthält nach dem Verf. 10 Kohlenstoffatome; zur Erklärung dieser Tatsache will Verf. eine in der Natur herrschende Tendenz zur Vermeidung der Aethylgruppe herangezogen wissen.

Für die Entstehung der Geruchsempfindung ist die Flüchtigkeit der Riechstoffe von maßgebender Bedeutung; sie selbst wird durch das Molekulargewicht und andere Faktoren beeinflußt. Die Flüchtigkeit läßt sich durch die Wahl schwer oder leicht flüchtiger Lösungsmittel verringern und steigern. Zur Messung der eben noch wahrnehmbaren

1) Mit dem Geruch verschwindet aus der Pflanze die Stärke; so degenerierte Pflanzen gewinnen beides wieder durch Einstellen in Zuckerwasser.

Menge sind verschiedene Verfahren angegeben worden, von denen das von EMIL FISCHER und FRANZ PENZOLDT durch Schwängerung der Luft eines Raumes mit Riechstoffen in abnehmender Menge bis zum Verschwinden der Geruchswahrnehmung wohl das beste ist. Eine wirkliche objektive Bestimmung der Riechstärke erklärt Verf. für undenkbar. Neben der Flüchtigkeit kommt auch dem Diffusionsvermögen Bedeutung für die Entstehung der Geruchsempfindung zu. Die „Kompensation“ schlechter Gerüche ist wohl nicht nur auf physiologische Ursachen, sondern auch auf chemische Wechselwirkung zwischen kompensiertem und kompensierendem Stoffe zurückzuführen.

Sehr interessant sind die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Geruchsempfindung. Gewisse Gruppen sind zur Bildung des Aromas notwendig, ohne deshalb alleinige Ursachen desselben zu sein; sie sind als aromatophore oder osmophore zu bezeichnen. Das gleiche Osmophor kann in verschiedenen Verbindungen sowohl angenehmen, als unangenehmen Geruch bedingen. Der Komplex der Riechstoffe ist, mit dem der Farbstoffe verglichen, einfach, was schon die Beziehung zum Molekulargewicht ergibt. So kann schon der Eintritt neuer Osmophore das Molekulargewicht und damit die Flüchtigkeit bis zum Schwinden des Geruches verändern. Homologe Verbindungen riechen ähnlich, die Methylester sind geschätzter als die Aethylester, während umgekehrt der pharmakologische Wert der Aethylgruppe größer ist, als der der Methylgruppe. Besonders eigenartig sind die Funktionen der Amylgruppe. Höhere Alkylgruppen pflegen geruchlose oder schwach riechende Verbindungen in Riechstoffe zu verwandeln; auch der Stickstoff beteiligt sich am Aufbau von Riechstoffen. In den Benzolkern eingetretene Halogenatome beeinflussen den Geruch wenig, CO_2H-Gruppen heben ihn auf, ebenso Zufuhr einer OH-Gruppe zu einem Alkohol oder Phenol; Methoxyle verbessern ihn. Von großem Einfluß ist die Stellungsisomerie. Die Hydrierung von Aethylverbindungen ändert den Geruch, ohne ihn zu schädigen. Gleicher Geruchs*typus* verträgt sich mit verschiedener Konstitution, während völlige Uebereinstimmung im Geruch nach dem Verf. wohl kaum vorkommt. Er will es auch dahin gestellt sein lassen, ob Körper gleicher Konstitution verschieden riechen können, während TIEMANN den optisch-aktiven Körpern höheren Wohlgeruch als den inaktiven Modifikationen zuschreibt.

Die Versuche über die Physiologie des Geruches haben, obwohl meist mit unreinen Substanzen angestellt, wertvolle Aufschlüsse gezeitigt. Bekannt ist die verschiedene Entwickelung des Geruchsorganes bei verschiedenen Tierspecies und Individuen, z. B. die hohe Ausbildung desselben bei den Insekten, ebenso die nahen Beziehungen zwischen Geruch und Geschmack. Die Stimmung des Menschen wird durch den Geruch beeinflußt, der Zusammenhang zwischen Geschlechtsleben und Geruchsempfindung ist selbst in der Romanliteratur behandelt worden. Der Geruchssinn ist einer Steigerung durch Uebung fähig, Rauchen und Gebrauch von Schnupftabak stumpfen ihn ab, die Ermüdung desselben setzt rasch ein und ist auch quantitativ verfolgt worden. Die Zeit der Einwirkung bis zur Wahrnehmung ist bei verschiedenen Riechstoffen verschieden, zu ihrer Bestimmung sind verschiedene Methoden aus-

gearbeitet worden, für ihre Länge ist die Diffusion des Riechstoffes maßgebend. Das Erkennen quantitativer Geruchsunterschiede ist leichter, als das qualitativer; entgegen der verbreiteten Annahme haben die Versuche von Mitols und Brown bei Männern eine stärkere Geruchsempfindlichkeit ergeben, als bei Frauen. Die Reizschwelle für Geruchsempfindungen festzustellen, ist auf verschiedene Art versucht worden, als Einheit der Messung hat man die „Olfaktie" aufgestellt. Durch verschiedene Einwirkung kann Verminderung der Geruchsempfindung bis zur Anosmie hervorgerufen werden; der durch Kokain hervorgerufenen Anosmie geht eine Hyperosmie vorher. Bekannt sind die Hyperosmieen Hysterischer und Gravider. Verf. weist auf die Möglichkeit einer der Farbenblindheit entsprechenden Erkrankung des geruchsempfindenden Apparates hin und streift kurz Geruchsidiosynkrasieen und angeborenen Mangel der Geruchsempfindung. Für alle Einzelheiten muß auf das ziemlich konzis geschriebene Buch selbst verwiesen werden, das auch das Technische und das Historische in den Kreis seiner Betrachtung zieht. Oskar Rosenthal (Berlin).

